WIENER KLINISCHE WOCHENSCHRIFT



Mit besten Empfehlungen
Arzt

NUMMER 35/36 | 2. SEPTEMBER 1949 | 61. JAHRGANG (NEUE FOLGE BAND 4)

FESTNUMMER

IM GEDENKEN AN DEN LANGJÄHRIGEN VORSTAND
DES PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTES DER UNIVERSITÄT WIEN

GEHEIMRAT PROFESSOR DR. HANS HORST MEYER

EHRENDOKTOR DER WIENER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
GESTORBEN 16. OKTOBER 1939

GEWIDMET DEN TEILNEHMERN DER

DRITTEN ÖSTERREICHISCHEN ÄRZTETAGUNG

SALZBURG, SEPTEMBER 1949

WIENER KLINISCHE WOCHENSCHRIFT

BEGRÜNDET VON WEIL. HOFRAT PROF. H. v. BAMBERGER UND WEIL. HOFRAT PROF. ERNST FUCHS

NEUE FOLGE

ORGAN DER GESELLSCHAFT DER ÄRZTE IN WIEN

HERAUSGEGEBEN VOM HERAUSGEBERKOLLEGIUM, VERTRETEN DURCH PROF. DR. LEOPOLD ARZT, VON DER GESELLSCHAFT DER ÄRZTE IN WIEN, VERTRETEN DURCH PROF. DR. W. DENK, VON DEN MITGLIEDERN DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT IN WIEN, VERTRETEN DURCH PROF. DR. WALTHER SCHWARZACHER, UNTER STÄNDIGER MITWIRKUNG DER MITGLIEDER DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT IN GRAZ UND DER MITGLIEDER DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT IN INNSBRUCK

SCHRIFTLEITER: PROF. DR. L. ARZT UND PROF. DR. R. ÜBELHÖR · VERLAG: SPRINGER-VERLAG IN WIEN

NUMMER 35/36 | 2. SEPTEMBER 1949 | 61. JAHRGANG (NEUE FOLGE BAND 4)

INHALT:

Myocain „A"

1,2-Dihydroxy-3-(o-methoxyphenoxy)propan

Indikation: Behandlung spastischer und hyperkinetischer Zustände der willkürlichen Muskulatur, zur Erschlaffung und Ruhigstellung derselben bei Operationen, in der Unfallchirurgie und Orthopädie
Bei Tetanus neben den ätiologischen Behandlungsmitteln

Packung: 5 mal 15 ccm der 6,67%igen Lösung, mit 5 ccm Lävulose- bzw. Glucoselösung, 20%ig, aufzufüllen

Myocain „E"

1,2-Dihydroxy-3-(o-methoxyphenoxy)propan

Indikation: Akute und chronische Erkrankungen der Luftwege, Tbc, postoperative Lungenaffektionen

Packungen: Ampullen, 5 mal 2,2 ccm zu 0,1 g; Sirup, 200 g mit 4,0 g; Tropfen, 20 g mit 2,0 g; Tabletten, 20 zu 0,1 g

Östrogen-Holzinger

p,p'-Dioxydiäthylstilben, synthetisches Follikelhormon

Indikation: Gynäkologige Follikelhormontherapie, Prostata-Ca, Ulcus ventriculi et duodeni, Gastritis chronica

Packungen: Depot-Östrogen-Holzinger, 5 mal 1,1 ccm zu 5 mg und 5 mal 2,2 ccm zu 25 mg; Ölige Lösung, 5 mal 1,1 ccm zu 1 mg, 5 mal 1,1 ccm zu 3 mg; Tabletten, 30 zu 1 mg; Tropfen, 20 ccm mit 40 mg, 15 Tropfen sind 1 mg; Salbe, Tube zu 20 g mit 10 mg; Vaginaletten, 15 zu 2 mg mit 2 mg Myocain

$^1/_2$ mg Östrogen entspricht 10.000 int. Einheiten

Solusal

Aethanolaminum salicylicum

Indikation: Alle Anwendungsgebiete der Salicylsäure, zur intravenösen Injektion

Packungen: 5 mal 2,2 ccm zu 0,72 g; forte, 5 mal 10 ccm zu 2,87 g; Rheumafluid, 50 ccm zu 14,34 g

Urokon

Indikation: Zur röntgenologischen Darstellung des Urogenitaltraktes, intravenös injizierbar

Packungen: 1 mal 10 ccm, 35%ig; 1 mal 20 ccm, 35%ig

(Zur Registrierung angemeldet)

Ventrigal

Östrogen 10 mg, Silberprotalbinat entspricht 0,4 g Argentum, Pektine, Corrigentia, Aqua dest. ad 200 g

Indikation: Ulcus ventriculi et duodeni, Gastritis chronica et acuta

Packung: Kurpackung zu 200 g



MR. DR. L. HOLZINGER

FABRIKATION PHARMAZEUTISCH-CHEMISCHER PRÄPARATE

WIEN XIV/89 **TEL. A 374 64**


DR WANDER

WIENER KLINISCHE WOCHENSCHRIFT
Schriftleiter: Professor Dr. L. Arzt und Professor Dr. R. Übelhör

Nr. 35/36 Wien, 2. September 1949 61. Jahrgang (NEUE FOLGE BAND 4)

In memoriam
Hans Horst Meyer

o. ö. Professor der experimentellen Pharmakologie in Wien (1904—1924)

Gestorben 16. Oktober 1939

Wie in den vergangenen Jahren hält es auch in diesem Jahre die Schriftleitung der Wiener klinischen Wochenschrift für ihre Pflicht, sich in den Dienst der nunmehr zum drittenmal in Salzburg abgehaltenen Aerztetagung zu stellen. Aber nicht nur die Erfüllung einer Pflicht der Redaktion des Organs der drei medizinischen Fakultäten Oesterreichs und der Gesellschaft der Aerzte in Wien soll mit dieser Festnummer zum Ausdruck kommen. Ist doch das erstmalig im Jahre 1947 gewagt erscheinende Experiment, jährlich Oesterreichs Aerzte zu einer wissenschaftlichen Tagung zusammenzurufen, voll und ganz geglückt, ein Umstand, der wohl berechtigt, sich mit besonderer Freude auch in diesem Jahre mit allen Kräften in den Dienst dieser Veranstaltung zu stellen. Wenn auch solche Zusammenkünfte in erster Linie die Aufgabe zu erfüllen haben, Oesterreichs Aerzte mit den neuesten Errungenschaften unserer so schnell fortschreitenden Wissenschaft vertraut zu machen, so ist es doch gerade bei einer österreichischen Tagung gewiß am Platze, auch einen Rückblick in die Vergangenheit zu werfen. Denn immer und immer wieder sollte besonders bei solchen Gelegenheiten der ruhmvollen Vergangenheit unserer Disziplin gedacht werden, schon deshalb, weil ja, vielleicht nicht ganz unbegründet, gerade in unserer Heimat darüber Klage geführt wird, daß die Arbeitsleistungen unserer Vorgänger allzu rasch vergessen werden. Von diesen Erwägungen geleitet, hat die Wiener klinische Wochenschrift ihre Festnummer gelegentlich der österreichischen Aerztetagung im Jahre 1948 Karl Landsteiner, dem Entdecker der Blutgruppen, gewidmet, der in der Fremde gestorben, im Auslande geehrt, jedoch in seiner Heimat gewiß nicht die ihm gebührende Anerkennung gefunden hat. Wenn in diesem Jahre eines anderen Großen aus unserer Wissenschaft gedacht werden soll, der zwar kein Oesterreicher war, aber in Oesterreich seine zweite Heimat fand, so deswegen, weil jener Kreis ärztlicher Kollegen, dem er durch Jahrzehnte angehörte, zur Zeit seines Hinscheidens (1939) nicht mehr bestand und daher ihm noch ein Gedenken schuldet: Hans Horst Meyer, dem Vorstand des Pharmakologischen Institutes in Wien.

Hans Horst Meyer

Es ist daher nur die Erfüllung einer alten Dankesschuld, welche die Schriftleitung, die sich durch Jahre hindurch des väterlichen Wohlwollens des Heimgegangenen erfreuen durfte, mit dieser Widmungsnummer endlich abzustatten sich verpflichtet fühlt.

Hans Horst Meyer hat das Fach der experimentellen Pharmakologie in Wien begründet. Durch das rastlose Bemühen eines anderen großen Mannes, Richard Paltauf, nach Wien berufen, verdankt die Wiener Medizinische Schule und dadurch Oesterreichs Medizin ein gerütteltes Maß ihres Ansehens in den ersten Dezennien unseres Jahrhunderts dem Wirken und der Persönlichkeit dieses Mannes. Denn wie schon an anderen Stätten seines Wirkens, vor allem in Marburg, scharte sich um seine Person eine große Zahl ausländischer Aerzte. Von diesen seinen Mitarbeitern und Schülern aus Oesterreich und aus dem Ausland seien nur O. Loewi, A. Froehlich, Wiechowski, A. Molitor, Amsler, Führer, Mansfeld, K. Cori, Knaffl-Lenz u. a. und zuletzt, aber keineswegs an letzter Stelle, E. P. Pick, der ihm im Lehramte folgte, genannt.

Seine Bedeutung für das Fach der experimentellen Pharmakologie, dessen Begründer er war, das aber auch ihm seinen einzigartigen Aufstieg verdankt, wurde von Berufeneren, vor allem von seinem Amtsnachfolger E. P. Pick, in sachlicher, aber darüber hinaus auch von innigster persönlicher Verbundenheit zeugender Weise geschildert. Wenn es mit Recht als eine Ueberheblichkeit der Schriftleitung angesehen werden müßte, die fachliche Bedeutung dieses Mannes zu beurteilen, so soll aber doch in diesem führenden österreichischen Organ des zwar nicht als Oesterreicher geborenen, aber später auf Grund seines Lehramtes Oesterreicher gewordenen Staatsbürgers unseres Vaterlandes ganz besonders gedacht werden. Aus dem großen Deutschen Reich gebürtig und in diesem ehemals so mächtigen und reichen Lande durch Jahrzehnte hindurch tätig, folgte er einem Rufe an die Medizinische Fakultät nach Wien, in die Hauptstadt des Kaiserstaates. Auch damals schon in Geldmitteln, besonders für kulturelle Zwecke, mehr als sparsam, war dieser Ruf wohl ein ehrenvoller, aber keineswegs

ein klingender. Meyer hielt aber trotz allem dieser Stadt die Treue, schlug manche verlockende Angebote, so 1908 einen Ruf an die Universität Berlin, ab und verblieb auch in den so schweren Nachkriegsjahren, nachdem er im Kriege selbst sich durch die Leitung des für Verwundete eingerichteten Universitätsspitales in den Dienst seines zweiten Vaterlandes gestellt hatte, in Wien. Und so ist dieser einzigartige Mann, aus Insterburg, aus dem östlichsten Deutschland stammend, auch ein Vorbild echter Vaterlandstreue geworden! Eine solche Treue zur zweiten Heimat, zu anderen Zeiten vielleicht übersehen, sollte für uns Oesterreicher, wie wir wieder nach so manchen Verirrungen unsere alte Heimat gefunden, eine ständige Mahnung sein!

Wie Hans Horst Meyer über Oesterreich und Wien dachte, soll mit seinen eigenen Worten, die er als Dank im Festsaal der Wiener Universität gelegentlich der Verleihung des Ehrendoktorates der Wiener Medizinischen Fakultät am 22. Mai 1937, eben von schwerer Krankheit genesen, an die Festversammlung richtete, wiedergegeben werden: „Ich kann es mir nicht versagen, bei dieser mir sonst kaum gebotenen Gelegenheit zu öffentlicher Danksagung dem mir zur bleibenden Heimat gewordenen österreichischen Lande und seinen wohlwollenden hohen und höchsten Behörden den Zoll tiefster Dankbarkeit darzubringen: Oesterreich mit seiner 1000jährigen überreichen und tiefgehenden Kultur, mit seiner schönsten aller Städte der Welt, unserem jetzt blütengeschmückten Wien, und mit seinen warmherzigen Menschen, die den nordischen Fremdling wie einen der Ihrigen aufnahmen, so daß — unbeschadet untilgbarer Anhänglichkeit an die heimische ostpreußische Scholle — ich es bald gelernt habe, hier mich zu Hause zu fühlen als ein getreuer und aus innerster Seele dankbarer Bürger Oesterreichs."

So sei denn in nie versiegender Dankbarkeit und tiefster Verehrung die Festnummer des österreichischen Aerztetages 1949 dem Gedenken Professor Hans Horst Meyers, dem aus Ostpreußen gebürtigen Begründer der Pharmakologie gewidmet, dem „getreuen und aus innerster Seele dankbaren Bürger Oesterreichs".

L. Arzt

Originalabhandlungen

Neue Erkenntnisse über Bedingungen der Arzneiwirkungen

Von **E. P. Pick**, The Mount Sinai Hospital New York City, Pharmacol. Laboratory

In seinem mit unübertrefflicher Klarheit geschriebenen Artikel über die Bedingungen der Arzneiwirkung, der die 9. Auflage der „Experimentellen Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung" im Jahre 1936 einleitet, stellt Hans Horst Meyer fest, daß die Analyse physiologischer bzw. pharmakologischer Phänomene „bis auf rein energetische Grundlagen zurückzuführen, ist das bisher niemals erreichte, wahrscheinlich nie erreichbare Ziel physiologischer Forschung" ... „Gleich eine der allgemeinsten und wichtigsten pharmakologischen Erfahrungen ist vorläufig noch in keinem Einzelfall kausal zu erklären, sondern nur als empirische, teleologisch begreifliche Regel auszudrücken, nämlich in dem Satz, daß ein Arzneistoff seine organotrope Wirkung oft unvergleichlich viel stärker an einem erkrankten, d. h. aus seinen Gleichgewichtsverhältnissen geratenen Organ entfaltet als an einem gesunden." „Das ist kaum anders zu deuten als durch die Annahme einer in dem ‚verschobenen' Organ selbst entstandenen Triebkraft oder Spannung zur Rückkehr in die alte Gleichgewichtslage, die durch das in gleicher Richtung wirksame Pharmakon gleichsam katalytisch ausgelöst und zugleich gefördert wird: also wieder die mechanisch unauflösbare Vis medicatrix naturae, mit der wir bei allen unseren pharmakologischen Ueberlegungen und therapeutischen Folgerungen sehr besonnen zu rechnen haben. Die analytisch-kausale Erklärung pharmakologischer Reaktionen ist nicht weit gediehen und muß sich einstweilen auf das nächstliegende Ziel beschränken, die chemisch-physikalischen Bedingungen eines Reizes überhaupt und der Richtung seiner Wirkung, ob fördernd oder hemmend, zu untersuchen." Soweit unser Meister und Mitbegründer der modernen Pharmakologie vor mehr als 10 Jahren, also zu einer Zeit, wo wir die Ursache der Kohlenoxydvergiftung auf die zirka 300mal größere Affinität des Kohlenoxyds zu Hämoglobin als die des Sauerstoffes und das Zyan als Fermentgift der Zellatmung durch Hemmung der Zytochromoxydase erkannt haben. Die chemische Entgiftung der Zyanide und Nitrile durch Thiosulfat, die Entgiftung durch chemische Bindung freier Säure durch Alkalikarbonat, der Oxalate durch Kalziumsalze, der Barytsalze durch Natriumsulfat und der Saponine durch Cholesterin waren die chemisch am klarsten erfaßten Antagonismen; die Aufhebung der Wirkung der narkotisierenden Magnesiumsalze durch ein erregendes Kalziumsalz mag als Beispiel einer Entgiftung durch Verdrängung gelten. Eine Erklärung der gegenseitigen Beeinflussung der Alkaloide, insbesondere der Antagonisten des vegetativen Nervensystems, stand erst am Beginn eines rationellen Verständnisses.

Es war verlockend, in der folgenden flüchtigen Uebersicht, die dem Andenken des vor 10 Jahren dahingegangenen hochverehrten Lehrers und väterlichen Freundes gewidmet ist, die Fortschritte aufzuzeigen, welche seither die pharmakologische Forschung gemacht hat, und zu untersuchen, ob die von Meyer in tiefer wissenschaftlichen Skepsis und Bescheidenheit aufgestellten kritischen Grundlagen noch immer volle Geltung haben. Es mögen hier nur einige wenige Beispiele aus verschiedenen Gebieten der Pharmakologie angeführt werden, um den modernen Stand der Forschung in der Frage der Wirkungsweise und des Wirkungsortes der Pharmaka in den lebenden Zellen zu kennzeichnen und den Gang der pharmakologischen Analyse anzudeuten. Die Förderung, welche die pharmakologische Forschung und die Klinik erfahren haben durch neue, zum Teil ungeahnte Ergebnisse im chemischen Aufbau und in der Funktion der Hormone, Vitamine, Antibiotika sowie der Pharmaka, welche das vegetative Nervensystem beeinflussen, hat uns auch einen tieferen Einblick in diese bis dahin unbekannten Arzneimittelreaktionen eröffnet.

Schon die alte Erfahrung, daß gewisse Zellen und Zellkomplexe die Eigenschaft der selektiven Speicherung von Giften haben, führte zu der Frage, ob nicht zahlreiche Arzneireaktionen sich nur an der Oberfläche der Zellen abspielen. Sind doch die wirksamen Konzentrationen von Azetylcholin, Adrenalin, Atropin, Histamin, Thyroxin, Insulin u. a. kaum je höher als 10^{-10} bis 10^{-8}, und so sind auch die antagonistischen Reaktionen oft mit kleinsten Mengen zu erzielen. Beispielsweise ist der Azetylcholinkrampf des isolierten Darmes schon mit Atropin in einer Verdünnung von 1 : 10 Millionen aufzuheben.[1] Aber sichere Beweise für die reine Oberflächenzellwirkung solch spezifischer Reaktionen lassen sich nur schwer erbringen und daher bleibt auch die Annahme vorläufig hypothetisch, daß derartige antagonistische Prozesse sich durch gegenseitige Verdrängung an der Zelloberfläche abspielen, wie dies z. B. auch für die reversible Hemmung der Oxydationsfermente als Erklärung der Narkose von Warburg und Quastel[2] angenommen wurde. Gerade neuere Untersuchungen mit radioaktiven Isotopen, wie mit Natrium- und Kaliumsalzen haben gezeigt, wie ungemein rasch solche Stoffe die Haut, Nieren, Leber, Muskeln und selbst Sehnen durchdringen; sie sind stets, wie übrigens auch zahlreiche organische Stoffe, in einem „dynamischen" Zustand begriffen, in welchem alle Teile des Körpers zugänglich sind. Alle Teile des Zellinhaltes, Wasser mit eingeschlossen, sind in ständiger

Bewegung und im ständigen Austausch zwischen intra- und extrazellularen Phasen, meist sogar unabhängig vom osmotischen Druck (Darrow, Vissher[3]).

Durch die sorgfältigen quantitativen Untersuchungen von H. H. Meyer (1899)[4] und Kurt H. Meyer (1937) wissen wir, daß die Wirkung der Narkotika und Hypnotika abhängig ist von ihrem Verteilungskoeffizienten zwischen der wässerigen und lipoiden Phase, wodurch die oberflächenaktiven Lipoide und die Durchgängigkeit der Zellen geändert werden. Dieses Grundphänomen, daß nämlich die Permeabilität der Lipoidmembran der Zellen, die selbst wieder aus Lipoidproteinen aufgebaut sind, hat sich für die Erklärung zahlreicher Arznei- und Gifteffekte als unentbehrlich erwiesen. Hierbei scheint die Permeabilität nicht allein durch physikalisch-chemische Prozesse bestimmt zu werden, sondern, wie zahlreiche Tatsachen erweisen, auch durch aktive Prozesse in der Zellmembran und Zelle beeinflußbar zu sein. So ist z. B. die Aufnahme von aliphatischen Amiden, wie Acetamid und Butyramid, wiewohl sie passiv leicht diffusibel sind, doch verschieden, indem das sonst in Wasser rascher diffusible Acetamid viel langsamer die Darmwand passiert, als das größere und rascher die Darmwand permeierende Butyramidmolekül, ein Zeichen einer bevorzugten Permeabilität in der Darmwand (Höber und Höber[5]).

Welch verwickelte chemische Prozesse bei der Aufnahme selbst einfacher organischer Stoffe, wie der Glukose, durch den Darm mitspielen können, zeigt die Vergiftung mit Phloridzin, durch welche nach der ursprünglichen Annahme von Lundsgaard und Verzár[6] die für die Zuckeraufnahme notwendige Phosphorylierung des Zuckers gehindert wurde; Shapiro[7] zeigte aber neuerdings, daß es sich gar nicht um die direkte Hemmung der Phosphorylierung handle, sondern daß schon mit kleinsten Phloridzinmengen die für die Phosphorylierung notwendigen Energieprozesse gehemmt werden, welche das enzymatische Dehydrogenasesystem sonst liefert.

Die große Bedeutung derartiger Membranprozesse zeigt sich in den Resorptionsphänomenen an der Niere, und zwar sowohl bei der Glomerulusfiltration als auch bei der Rückresorption in den Tubuli. Wie sehr die selektive Permeabilität eines Stoffes durch die gleichzeitige Anwesenheit eines zweiten beeinflußbar ist, geht aus der Hemmung der Penicillinausscheidung hervor durch gleichzeitige Darreichung des p-Amino-Natrium-Hippurates bzw. des Caronamids (4-Carboxyphenylmethan-Sulphonanilids), welches die tubuläre Sekretion des Penicillins so sehr behindert, daß seine Plasmokonzentration um das Siebenfache ansteigt.[8] Zum Unterschiede davon beeinflussen, wie Lehr[9] erwiesen hat, verschiedene Sulfonamide in keiner Weise ihre gegenseitige Löslichkeit und Ausscheidung; daher kann ein Gemisch von 3 Drogen, z. B. das von Sulfathiazol, Sulfadiazin und Sulfamerazin, mit Vorteil verwendet werden, um die Totaldose auf 3 Drogen mit entsprechend verminderter Giftigkeit zu verteilen. Diese Beispiele mögen auch zeigen, wie mannigfach im Tierkörper selbst die Konzentration einer wirksamen Substanz und daher deren Wirkung reguliert werden kann; dazu kommt, daß Resorption, Abbau und Ausscheidung einen wesentlichen, vielfach unbekannten Faktor der Arzneiwirkung bilden, Bedingungen, die hier nur anzudeuten sind.

Die Einführung von Vitaminen, Hormonen und Antibiotika in die Therapie, die in kleinsten Dosen bereits spezifisch wirken, hat zum ersten Male auch die fermentativen Stoffwechselreaktionen neuerdings dem Interesse des Pharmakologen näher gebracht und neue Vorstellungen über das Wesen der Arzneiwirkungen geschaffen. Wenn auch die antagonistische Beeinflussung der Fermente selbst, wie z. B. des Hefeferments Invertin durch Salze und Alkaloide, schon sehr lange (1892) durch Nasse[10] bekannt war, so wurde doch erst durch die weittragende Entdeckung der humoralen Nervenübertragung von Otto Loewi[11] das Verständnis für die Bedeutung der Fermentreaktionen an der Oberfläche und im Inneren der Zelle für Giftwirkungen geweckt. Die im Jahre 1921 von ihm gefundene Tatsache, daß das durch den parasympathischen Nervenreiz freigemachte Azetylcholin ungemein rasch durch fermentative Esterspaltung unwirksam gemacht und anderseits durch Hemmung der Cholinesterase mit Physostigmin an den cholinergischen Nervenendapparaten in höheren Konzentrationen angesammelt werden kann, gab uns einen wichtigen Hinweis für die Mitbeteiligung von Fermentreaktionen an den intimsten pharmakologischen Zellwirkungen. In ähnlicher Weise scheint nach Elliott,[12] Loewi[11] und Cannon[13] auch die sympathische Reizung adrenalinartige Stoffe, Sympathine, abzusondern, die ihren Angriffspunkt in dem Erfolgsorgan der sympathischen Nerven, der adrenergisch-rezeptiven Zwischensubstanz, besitzen. Für das Gegenspiel der antagonistischen Wirkungen innerhalb des vegetativen Nervensystems war damit ein weites Feld von bis dahin unbekannten Fermentreaktionen eröffnet. Es mag hier daran erinnert werden, daß auch die von Fröhlich und Loewi[14] 1910 entdeckte Empfindlichkeitssteigerung der sympathischen Nervenapparate für Adrenalin und ähnliche Derivate durch Vorbehandlung mit Kokain ebenfalls auf einer Kokainhemmung der die Adrenalinderivate zerstörenden Fermente beruht, wie der Aminooxydasen, Zytochromoxydasen und Catecholoxydasen; dadurch wird wahrscheinlich die länger andauernde und stärkere Adrenalinwirkung gewährleistet (Philpot[15]). Aehnlich kann auch Ephedrin durch Hemmung der Amino- und Phenoloxydasen, welche sonst Adrenalin rasch im Gewebe zerstören (Blaschko, Richter und Schlossmann[16]), die sympathischen Endapparate sensibilisieren (Gaddum und Kwiatkowski[17]).

Diese Beispiele geben bereits den Uebergang zu den neueren Erkenntnissen der hormonalen Wirkungen, die zumeist spezifische Stoffwechselregulatoren erfassen. Wir haben es hier mit Stoffen zu tun, die das Gleichgewicht zwischen einzelnen Organen und Organsystemen zumeist auf humoralem Wege herstellen; so ist die funktionelle Entwicklung der Nebennieren, der Schilddrüse, der Gonaden im wesentlichen von dem vorderen Teil der Hypophyse abhängig, deren Ausschaltung Atrophie und Hypofunktion dieser Organe herbeiführt, so daß nach Houssay[18] derartige hypophysektomierte Ratten als „endokrinologische" Ruinen bezeichnet werden können.

Zunächst sei hier der Wechsel unserer Anschauungen über die Funktionen der Nebenniere anzuführen, deren am längsten und besten bekanntes Hormon, Adrenalin, für lange Zeit (seit 1894) als das einzige des Nebennierenmarkes angesehen worden war. Nach neueren Untersuchungen von Goldenberg[19] und Mitarbeitern aber ergibt sich, daß Extrakte des Nebennierenmarkes von Kälbern nicht etwa nur Adrenalin enthalten, sondern 12 bis 18 bis 36% Nor-Adrenalin liefern, von dem in chromaffinen Nebennierentumoren (Pheochromozytomen) sogar 50 bis 90% nachgewiesen worden war. Wenn auch die relativ kleinen Mengen von Nor-Adrenalin, die in der Norm vom Nebennierenmark sezerniert werden, kaum unsere gegenwärtigen Anschauungen über die Funktion des Adrenalins beeinflussen mögen, so wird unter pathologischen Bedingungen, z. B. bei Hypertonie, dieses Hormon, das als Sympathin N bei Erregung von adrenergischen Nerven nach v. Euler[20] freigemacht wird, in viel größeren Mengen dem Blut zugeführt und entfaltet am ganzen Zirkulationssystem auffällige pharmakologische Wirkungen. Nach den vorliegenden jüngsten hämodynamischen Untersuchungen Goldenbergs mittels Katheterisierung des rechten Herzens am Menschen unterscheiden sich die beiden Nebennierenhormone dadurch, daß Adrenalin (Sympathin A) in physiologischer Breite keineswegs die Gefäße verengt, vielmehr erweitert und nur infolge des ansteigenden Herzschlagvolumens hypertonisch wirkt, während das Nor-Adrenalin (Sympathin N) ein intensiver Gefäßverengerer ist, ohne wesentlich das Schlagvolumen zu beeinflussen; überdies ist zum Unterschiede von Adrenalin die hyperglykämische Leistung des Nor-Adrenalins sehr gering, etwa im Verhältnis 1 : 8. Unter krankhaften Bedingungen, unter denen die Menge des blutdrucksteigernden Sympathins N ansteigt, wird die vermehrte Bildung und Sekretion dieses Hormons in den chromaffinen Neben-

nierentumoren gefahrdrohend sein. Diese beiden Hormone des Nebennierenmarkes regen zum Studium weiterer wichtiger Fragen an, die vorläufig noch offen sind.

Die Beziehungen zwischen Nebennierenmark und Nebennierenrinde blieben lange Zeit ungeklärt. E. C. Kendall und Mitarbeiter lehrten, daß die Nebennierenrinde eine große Reihe fettlöslicher Steroidhormone besitzt, unter denen Desoxycorticosteron, 11-Dehydrocorticosteron, 17-Hydroxycorticosteron und 17-Hydroxy-11-Dehydrocorticosterone (als Compound E oder Cortisone bezeichnet) die wichtigsten zu sein scheinen. Nach den Untersuchungen von Thorn[21] und Mitarbeitern sind die beiden ersterwähnten Corticosterone deshalb besonders interessant, weil sie sowohl bei adrenalexstirpierten Tieren als auch bei Addison das Ionengleichgewicht zwischen Natrium- und Kaliumsalzen in den Geweben erhalten und dadurch den Wasser- und Kochsalzwechsel regulieren. Das Leben nebennierenloser Tiere und Addisonpatienten kann bei entsprechender Kochsalz- und Glukosezufuhr durch diese Corticosterone verlängert oder erhalten werden. Die Verbindung „Compound E" scheint nach den Erfahrungen von P. S. Hench[22] auch für die Behandlung der rheumatischen Arthritis spezifisch zu sein. Die Beherrschung der Synthese der Corticohormone aus Cholesterinen in der Rinde und Absonderung der fertigen Steroidhormone in das venöse Blut geschieht durch das adrenocorticotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens, welches vielleicht nach Art der Glykogenolyse im quergestreiften Muskel durch direkte oder indirekte Wirkung des sympathischen Nervensystems und des freigewordenen Adrenalins in der Hypophyse aktiviert wird und zur Abscheidung ins Blut gebracht werden mag.[23] In dieser Weise wäre die Verbindung zwischen den Nebennierenmark- und Cortexhormonen über den Umweg der Hypophyse hergestellt, zumal hypophysenlose Tiere keine Steigerung der kortikalen Sekretion aus Cholesterinen nach Long[23] zeigen. Wohl aber können Injektionen von Hypophysenextrakten die Bildung von Corticosteronen anregen und klinische Heileffekte erzeugen. Nach interessanten Versuchen von M. Vogt[24] wäre es überdies möglich, die Nebennierenrinde auch direkt durch Adrenalin, also ohne Vermittlung der Hypophyse, zur erhöhten Bildung von Hormonen, Anhäufung von Lipoiden in der Nebennierenrinde und zur Gewichtszunahme der Drüse zu zwingen. Es könnte daher die nach Selye sogenannte „Alarmreaktion", welche zur erhöhten Sympathinproduktion in Schockzuständen führt, auf beiden Wegen, direkt und indirekt, die lebenswichtigen Corticosterone freimachen; dabei scheinen die kortikalen Gesamtextrakte, die sowohl amorphe wie kristallinische Bestandteile umfassen, wie z. B. das „Eschatin", welches an nebennierenlosen Hunden ausgewertet ist, vielfach einen Vorzug vor reinen Präparaten zu haben.

Ein anderes neuerdings klarer erkanntes Zusammenwirken der Drüsen und des Hypophysenvorderlappens betrifft die Schilddrüse und die ihre Funktion regulierenden humoralen Mechanismen und Arzneien. Bemerkenswerterweise nahm diese neuere erfolgreiche Forschung ihren Ausgangspunkt von einer Beobachtung von Mac Kenzie[25] im Jahre 1941, daß nämlich Sulfanilguanidine, an Ratten verfüttert, Schilddrüsenhyperplasie hervorrufen, die nicht durch Jodide, wohl aber durch Thyroxin rückgängig gemacht werden kann. Astwood[26] hat in der Folge gezeigt, daß diese durch Thyroxinmangel hervorgerufene Hyperplasie auch durch andere organische Schwefelverbindungen, wie Thioharnstoff, Thiouracyl, Thiobarbitursäure, Sulfadiazin, aber auch durch p-Aminobenzoesäure bewirkt werden kann. Alle diese Stoffe hemmen die Produktion von Thyroxin in der Schilddrüse, indem sie die fermentative Synthese des Dijod-Tyrosins zu Thyroxin, dem eigentlichen Schilddrüsenhormon (3,5:3,5 Tetrajodthyronin) verhindern. Bei thyrotoxischen Kranken wird durch diese Stoffe der basale Stoffwechsel herabgesetzt, die Schilddrüse verliert u. a. die Fähigkeit, Jod aus dem Blut aufzunehmen, zumal das Jod rasch durch den Urin ausgeschieden wird; nur die mit Natrium- oder Kaliumthiocyanat behandelte Schilddrüse vermag noch Jod zu speichern, ohne es aber — wahrscheinlich infolge Vergiftung des synthetisierenden Fermentes — zur Thyroxinbildung verwenden zu können. Es wird vermutet, daß auch die schwer erklärbare Einwirkung des Thiocyanates auf den hohen Blutdruck über diesen Einfluß auf die thyrotoxische Schilddrüse geht.

Es hat sich weiterhin erweisen lassen, daß Thyroxin nicht etwa allein ein Hormon ist, das den Sauerstoffverbrauch der Gewebe reguliert, sondern gleichzeitig ein wichtiger Regulator des Vorderlappens der Hypophyse für die Freisetzung des thyrotropen Hormons ist; je größer die Menge des im Körper verfügbaren Thyroxins ist, desto weniger wird thyrotropes Hormon frei und desto geringer ist der Einfluß der Hypophyse auf die Schilddrüse. Die Unterdrückung der Thyroxinbildung durch Mangel an Jod, durch Thiouracyl oder Thiocyanat erregt die Produktion des thyrotropen Hormons in dem Vorderlappen der Hypophyse, welches das Entstehen der unwirksamen Hyperplasie der Schilddrüsenepithelien wie auch den Exophthalmus hervorbringt, für den die Schilddrüse nicht verantwortlich ist. Es hat sich gezeigt, daß in solchen hyperplastischen Drüsen, in denen die Thyroxinbildung unterdrückt ist, neben einer Reduktion des Kolloids eine Hyperämie sowie auch eine Vermehrung des Cholesterols einsetzt; längere Darreichung der die Thyroxinbildung hemmenden Präparate kann selbst zu Myxödem und Kretinismus führen. Das gegenwärtig geringste Nebenwirkungen (z. B. Agranulozytose) aufweisende Präparat ist das Propylthiouracyl.

Die ältere Therapie der Schilddrüsenhyperplasie, des endemischen Kropfes, mit Lugolscher Lösung nach Plummer, welche vorübergehend zur Auffüllung der leeren Acini mit Kolloid, zum Schwinden der Hyperplasie und zur Besserung der Symptome geführt hat, wird neuerdings durch die scheinbar wirksamere Therapie mit peroraler Darreichung kleinster Mengen von radioaktivem Jod ersetzt; derartige Hyperthyreosen werden erfolgreich schon mit 100 mikro curies Jod 131 per 1 g Schilddrüse behandelt. Da gewöhnliches anorganisches Jod bereits außerhalb des Tierkörpers in Dijodtyrosin und Thyroxin in Schilddrüsenschnitten verwandelt werden kann, ist es wahrscheinlich, daß auch das radioaktive isotope Jod diese Fähigkeit noch in viel höherem Maße besitzt, das Schilddrüsenhormon zu bilden. Morton und Chaikoff[27] haben bereits 1941 gezeigt, daß isotopes Jod schon innerhalb zwei Stunden nach der Zufuhr an Meerschweinchen, hauptsächlich als Dijodtyrosin, in kleinen Mengen auch als Thyroxin in der Schilddrüse abgelagert wird, während nach 26 Stunden das isotope Jod wesentlich im Thyroxin enthalten war. Desorganisiertes Gewebe aber vermag, wie für das normale Jod schon Marine und Feiss[28] 1915 zeigten, nicht die Thyroxinsynthese durchzuführen, die auch durch Gifte, wie Sulfonamide gehemmt wird. Bei Kranken mit Thyreotoxikosen ließ sich eine Ausscheidung von nur 13% des radioaktiven Jods innerhalb 5 Tagen nachweisen, während durch die Darreichung von Thiouracyl für 24 Stunden in der gleichen Periode 100% des radioaktiven Jods ausgeschieden wurden, also die gleiche Hemmung der Jodaufnahme in der Schilddrüse erfolgte, wie sie für das normale Jod erzeugt wird.

Geht doch schon aus den angeführten Tatsachen die vielfache hormonale Funktion des Hypophysenvorderlappens hervor, so muß in dieser kurzen Uebersicht der erzielten Fortschritte in den hormonalen Regulierungen eines der interessantesten Hormone, des diabetogenen Vorderlappenhormons, gedacht werden. Bereits 1929 war durch Houssay[29] bekannt geworden, daß nach Entfernung der Hypophyse die Pankreasexstirpation entweder keinen oder einen nur sehr leichten Diabetes hervorruft; die Schlußfolgerung war, daß der Vorderlappen eine diabetogene Funktion hätte. Dies konnte Young[30] schon 1937 nachweisen, indem er zeigte, daß wiederholte Injektionen von Vorderlappenextrakten zur Hyperglykämie und Glykosurie, mit allmählicher Hypertrophie und endlicher Degeneration der Langerhansschen Pankreaszellen führten; der auf diese Weise erzeugte Diabetes war permanent. Hier mag auch erwähnt werden, daß 1943 Dunn, Sheehan und Mac-

Letchie[31] den Alloxan-Diabetes fanden, eine Stoffwechselstörung, die ebenfalls eine selektive Nekrose der sogenannten β-Zellen in den Langerhansschen Inseln bedingt und dadurch die Insulinproduktion hemmt.

Die Funktion des Insulins beruht nach älterer Auffassung wahrscheinlich auf Steigerung der Zuckerverbrennung und Herabsetzung der Zuckerbildung bei erhöhter Ablagerung des Glykogens in der Leber und Muskulatur; die dadurch bedingte Hypoglykämie bewirkt dann eine stärkere Adrenalinsekretion der Nebennieren, die zur Umwandlung des Leberglykogens in Glukose führt, um den bedrohlichsten Zuckermangel der Gewebe vorübergehend zu kompensieren, was allerdings besser noch durch Zuckerverabreichung erreicht werden kann. Doch scheint auch bei Abwesenheit von Insulin ein Teil der Kohlehydrate in den Geweben noch verbrannt zu werden.

Nach neueren Untersuchungen von Cori[32] und Mitarbeitern wird aber die Insulinwirkung dadurch bedingt, daß sie den diabetogenen Hemmungseffekt des Hypophysenvorderlappens auf die Hexokinase aufhebt, jenes Ferment, welches mittels der Adenosyntriphosphorsäure die Phosphorylierung der Glukose durchführt, eine Reaktion, die dem normalen oxydativen Zuckerabbau notwendigerweise vorauszugehen hat. Diese für den Organismus so wichtige Energiequelle wird auf diese Weise ständig erzeugt und das Gleichgewicht zwischen Zuckerverbrennung und Zuckerbildung wird durch das Wechselspiel zwischen Pankreas und Hypophysenhormon aufrecht erhalten; im wesentlichen ist es von dem Blutzuckerspiegel beherrscht, dessen Höhe wieder von dem den Zucker liefernden Leberglykogen abhängt.

Diese Beispiele der Hormonwirkung sollen zeigen, wie diese Stoffe in den enzymatischen Zellprozeß eingreifen; sie könnten noch durch Erwähnung anderer Hormone vermehrt werden, welche ebenfalls aus dem Vorderlappen der Hypophyse zu gewinnen sind und auf die Sexualdrüsen sowie auf das Wachstum maßgebenden Einfluß üben, ferner auch das antidiuretische Hormon der Neurohypophyse, das durch Erregung des supraoptischen Nukleus abgeschieden wird; die Durchschneidung dieser supraoptischen zur Neurohypophyse führenden Fasern schaltet das antidiuretische Hormon aus und bedingt den Diabetes insipidus, wie dies auch die Abklemmung des Hypophysenstieles hervorrufen kann.

Alle diese Hormone bedürfen zur Regulation der verschiedenen Drüsen und Organsysteme eines Vorrates von Eiweißkörpern, der die Bedürfnisse des gesunden wachsenden oder vollentwickelten Organismus befriedigen kann; dazu sind die Erhaltung des Stickstoffgleichgewichtes und der rasche Ersatz der verbrauchten Plasma-Eiweißkörper nötig. Die jüngsten Untersuchungen, denen neben einem großen biochemischen Interesse auch eine ausschlaggebende pharmakologische Bedeutung beizumessen ist, verdanken wir Rose[33] und seiner Schule; sie haben uns gelehrt, daß der menschliche und tierische Körper nur wenige Aminosäuren selbständig aufzubauen vermag, die er für sein Wachstum und die Erhaltung des Körperbestandes, für die Bildung der lebenswichtigen Zellkatalysatoren und die hormonalen und enzymatischen Regulatoren braucht. So können z. B. Glyzin, Alanin, Glutaminsäure und andere Aminosäuren vom Organismus aus eiweißfreiem Material wohl aufgebaut werden, während andere 8 bis 10 „essentielle" Aminosäuren nur in eiweißhaltigem Nahrungsmaterial gefunden werden können, das infolgedessen für den Organismus unentbehrlich ist. So erfordert die Bildung des Adrenalins und Thyroxins die Zufuhr von Phenylalanin bzw. Tyrosin, während der Aufbau des Polypeptids Insulin 16% Leucin, 8% Phenylalanin, 12% Tyrosin, 4% Histidin, 3% Threonin, 2% Lysin und 12% Cystin bedarf; der Körper braucht all diese unentbehrlichen Aminosäuren nicht nur zum Aufbau der Hormone, sondern auch zur Bildung der meisten Enzyme, die entweder Eiweißkörper selbst sind oder mit den an sie gebundenen prosthetischen Gruppen die Fermentreaktionen erst ermöglichen und schon dadurch als Angriffspunkte spezifischer pharmakologischer Arzneiwirkungen in Frage kommen. Es ist z. B. von Belang, hier daran zu erinnern, daß die Beziehung zwischen der Nikotinsäure, dem Antipellagra-Vitamin, und dem Tryptophan nunmehr dahin aufgeklärt ist, daß dem Maisprotein Zein die beiden essentiellen Aminosäuren Tryptophan und Lysin fehlen, so daß durch Zein allein kein Stickstoffgleichgewicht erzielt werden kann und die Pellagraerkrankung daher nicht nur auf dem Mangel der Nikotinsäure in der Maisnahrung beruht, sondern auch darauf, daß diese beiden essentiellen Aminosäuren so gut wie nicht im Zein vorhanden sind.[34]

Die vielfachen Erfahrungen, welche die Mikrobiologie beim Studium des Aufbaues, des Wachstums und der Vermehrung der Mikroorganismen machte, mußten auch für das Studium der Vitamine wertvolle Früchte tragen. So sind in den letzten Jahren auch die zunächst nur für das Wachstum der Bakterien entscheidenden Minimumsubstanzen und Enzymbildner auch für die Aufklärung der Vitaminwirkung im tierischen und menschlichen Organismus verwendet worden. So wie essentielle Aminosäuren für das Wachstum mancher Bakterien unentbehrlich sind, so zeigte sich, daß Vitamine in ähnlicher Weise das bakterielle Wachstum und die Zellfunktionen der tierischen und menschlichen Zellen zu fördern vermögen. Es muß hier besonders betont werden, daß eine Reihe wertvoller Vitamine, wie z. B. Pyridoxin und Pyridoxal-Phosphat (Streptococcus faecalis) (B_6), die Folsäure (Pteroylglutaminsäure, Lactobacillus casei factor) (Bc) und neuestens das Antiperniciosa-Vitamin (Lactobacillus lactis Dorner) B_{12} zunächst durch Beobachtungen an der Wachstumsförderung der genannten Mikroorganismen erkannt worden sind.[35] Die hierbei studierten intimeren Vorgänge der Enzymwirkungen dieser Kulturen und Kulturfiltrate haben auch für den tierischen Organismus ihre Geltung und erleichterten die Isolierung dieser auch in der menschlichen Pathologie bewährten Stoffe. Die Darstellung dieser durch mikrobiologische Experimente geförderten Substanzen gehört zu den wichtigsten Errungenschaften der Medizin in den letzten Jahren.

Bemerkenswert ist es, daß das Fehlen der essentiellen Gruppen, die in Vitaminen, wie z. B. im Pyridoxin oder Riboflavin, enthalten sind und das Zellwachstum sonst anregen, oder die Verwendung von spezifisch diese Vitamine hemmenden Antagonisten, wie Desoxypyridoxin oder Isoriboflavin, Galaktoflavin, die Entwicklung rasch wachsender Lymphosarkomzellen an Mäusen teilweise oder vollends aufhebt (Stoerk und Emerson[36]). In diesem Zusammenhang mag es verständlich erscheinen, daß als Folge des Vitaminmangels des Muttertieres, so z. B. durch Fehlen der Vitamine A, D und des Riboflavins, schwere kongenitale Mißbildungen künstlich erzeugt werden können, ähnlich wie durch hormonale Störungen (Warkany[37]).

Die Entdeckung der antagonistischen Beziehung zwischen Sulfonamiden und p-Aminobenzoesäure führte zur Annahme, daß die strukturelle Aehnlichkeit dieser beiden Gruppen die Verdrängung der einen Gruppe durch die andere bedingt. Der Versuch, einen ähnlichen Antagonismus der Vitamine durch ähnlich gebaute Derivate zu erzeugen, wurde zunächst von Woolley[38] unternommen. In der Tat rief das von Woolley und White[39] dargestellte Pyrithiamin, an Mäuse in kleinsten Mengen verfüttert, Symptome des Thiaminmangels hervor, behebbar durch Darreichung von Thiamin. Weiter wurde gezeigt, daß Glukoascorbinsäure, ein strukturelles Analogon der Ascorbinsäure, eine skorbutartige Erkrankung der Ratten, Mäuse und Meerschweinchen herbeiführt,[40] ebenso wie Isoriboflavinfütterung von Ratten Zeichen des Riboflavinmangels erzeugt (Emerson und Tishler[41]). Aehnliche Verhältnisse der Verdrängung und Mangelerzeugung wurden auch bei anderen Vitaminen erzeugt, so daß die Vorstellung, diese antagonistische Wirkung von strukturell ähnlich gebauten Gruppen beruhe auf einer gegenseitigen Verdrängung an den spezifisch empfindlichen Rezeptoren des Zellprotoplasmas, vorläufig eine gewisse Berechtigung zu haben scheint.[42]

Es ist kaum fraglich, daß seit Einführung der Sulfanilamide durch Domagk[43] 1935 das Studium dieser Klasse

der Antibiotika die intimen Stoffwechselvorgänge der Bakterienzelle wesentlich geklärt hat. Zum Unterschiede der bisher benützten Desinfizientien, wie Sublimat, Phenol, Formaldehyd usw., welche den Zelleib der Mikroben zerstören und auch für den Wirtorganismus giftig sind, ändern die Antibiotika nur den Stoffwechsel der Bakterienzelle, hemmen dadurch ihr Wachstum und ihre Vermehrung; diese geschädigten Zellen können dann durch die natürlichen Abwehrvorgänge des Organismus abgetötet werden. Sowohl die Wirkung der Sulfanilamide als auch jene des Penicillins und Streptomycins scheint wesentlich ihren Einfluß nur auf wachsende, also im aufbauenden enzymatischen Stoffwechsel stehende Zellen auszuüben; sie stören nicht den Atmungsprozeß ruhender Zellen oder die Verbrennungsvorgänge nichtwachsender Bakterien, ebensowenig wie den Zellstoffwechsel des Wirtes, was sie wesentlich von den bakteriziden Desinfizientien unterscheidet. Während die Sulfanilgruppe hauptsächlich die Synthese der lebenswichtigen Folsäure, des Methionin und der Purine stört,[44] haben neue Untersuchungen ergeben, daß Penicillin die Bildung der für die wachsende Bakterienzelle energetisch so wichtigen Nucleoproteide hindert; die Ribonucleinsäure, am wichtigsten für den chemischen Aufbau der für den Zellkern notwendigen Eiweißkörper wird durch Hemmung der Zellfermente (Ribonuclease, Mononucleotidase sowie der Phosphatase) entpolymerisiert und entphosphoryliert, wodurch es zur schweren Schädigung der Kernsubstanzen der wachsenden Zelle kommt.[45] Endlich wird auch der Durchgang der Glutaminsäure, die für den Aufbau der Folsäure nötig ist, durch die Zellwand unterbunden, wodurch wieder die Folsäurebildung gestört ist.[46] Nicht ohne Interesse für die pharmakologische Bedeutung dieser Folsäure, die ja für die Behandlung der perniziösen Anämie vor Entdeckung des Vitamin B_{12} verwendet wurde, ist die 1945 von Daft und Sebrell[47] gefundene Tatsache, daß Granulozytopenie, die durch Sulfonamide erzeugt worden war, rasch durch Verabreichung der Folsäure geheilt werden kann. Ueber die Angriffsorte des Streptomycins in der Bakterienzelle sind wir nur insofern unterrichtet, als wir wissen, daß auch Streptomycin eine allerdings reversible Verbindung mit der Ribonucleinsäure des Zellkernes eingeht und dabei außerdem jene fermentativen Reaktionen stört, die vielleicht für die Gram-Färbung wichtig sind und von in der Zellwand lokalisierten Sulfhydrylverbindungen abhängen.[48] In jüngster Zeit fanden Geiger und Umbreit,[49] daß auch Streptomycin eine Hemmung für die Bakterienzelle wichtiger enzymatischer Oxydationen bewirkt, indem, wie Umbreit nachwies, Streptomycin die Oxydation der Fumar- und Brenztraubensäure hemmt und dadurch den Atmungsprozeß der Zelle unterbindet. Auch das bakteriostatisch wirkende Gramicidin vergiftet in ähnlicher Weise die wachsende und sich teilende Bakterienzelle, indem es die Aufnahme des anorganischen Phosphors verhindert, der für die Zellatmung benötigt wird.[50]

Die Bedeutung der sympathischen und parasympathischen Gifte für die Regulierung der aus dem Gleichgewicht geratenen vegetativen Nerven führte zur synthetischen Darstellung zahlreicher blutdrucksteigernder Substanzen, die sich in Resorption, Permeabilität, Abbau, Ausscheidung wesentlich unterscheiden und in ihrem Endeffekt auf das gesamte sympathische Nervensystem bzw. einzelne sympathische Erfolgsorgane, wie Herz, Gefäße, Bronchien und Uterus, wesentlich differieren. Es seien hier nur die peripher erregend wirkenden Sympathol, Veritol, die auch zentrale Erregung bedingenden Ephedrin, Benzedrin, Pervitin und das so ausgezeichnet die Herzkammer automatisierende und broncholytisch wirksame Aleudrin (Isuprel) genannt.[51] Das unter krankhaften Bedingungen des Hochdruckes, der Buergerschen und Raynaudschen Krankheit u. a. scheinbar entwickelte Uebergewicht der sympathischen Erregung führte zu dem Bedürfnis, sympatholytische Drogen in die Therapie derartiger Gefäßerkrankungen einzuführen, die etwa nach dem Muster des Ergotoxins oder Yohimbins die sympathischen bzw. adrenergischen Erfolgsorgane unempfindlich machen. Fourneau[52] und seine Mitarbeiter stellten in verschiedenen Dioxanen (F 883, F 933 und F 1164) derartige Adrenalin- und Sympathicusantagonisten dar, die in kleinen Dosen die Adrenalinwirkung, in größeren auch die Wirkung der adrenergischen Nervenendorgane aufheben. Derartige Adrenalinantagonisten wurden von Goldenberg[53] zur Differentialdiagnosestellung der Pheochromocytome von essentiellen Hochdruckfällen erfolgreich verwendet; ein vielfach benütztes Adrenolytikum ist ferner Priscol[54] (Benzylimidazolinhydrochlorid), günstig infolge peripherer Vasodilatation insbesondere bei Gefäßspasmen; die stärkste sympatholytische Wirkung ist neuerdings bei der experimentellen Prüfung des sogenannten Dibenamins, eines Dibenzyl-β-chloroäthylamins, aufgefunden worden, das viele Stunden hindurch die erregende Adrenalinwirkung (Sympathin A) durch Blockierung der sympathischen Effektorzellen aufhebt, ohne aber die dilatierende Adrenalinkomponente zu schädigen; die konstringierende Wirkung des Nor-Adrenalins (Sympathin N) wird abgeschwächt, aber nicht aufgehoben. Es wirkt also ähnlich wie das sympatholytische Ergotoxin. Die Nebenwirkungen dieser von Nickerson und Goodman[55] sehr sorgfältig studierten Substanz verbieten vorläufig eine ausgedehntere klinische Anwendung bei Hochdruckzuständen oder bei der Raynaudschen bzw. Buergerschen Erkrankung. Weitere Arbeiten über sympatholytische und spasmolytische Stoffe führten 1933 Fourneau und Bovet[52] zu dem bemerkenswerten Befund, daß verschiedene solcher Phenoläther- und Aethylendiamin-Derivate gleichzeitig auch den Histaminwirkungen antagonistisch waren; Bovet und Staub hatten 1937 den ersten Körper dieser Reihe geprüft, aber für klinische Zwecke zu giftig befunden; erst Halpern[56] hatte 1942 das Antergan und Neoantergan dargestellt, beide ungiftig und gut wirksam gegen die Histaminvergiftung beim Meerschweinchen; diesen Stoffen folgten die ähnlich gebauten Benadryl[57] und Pyribenzamin[58] und zugleich das von Tislow[59] und seiner Gruppe dargestellte Chlorotrimeton. Alle diese Antihistamine sind imstande, die erregende Histaminwirkung auf den isolierten Darm, Uterus wie auf die Lungen- und Bronchienpräparate aufzuheben in Mengen, in denen z. B. 1 Molekül Pyribenzamin 100 Moleküle Histamin zu neutralisieren vermag; die Meerschweinchen werden gegen die 100fache letale Dose von Histamin durch Pyribenzamin geschützt; ähnlich werden auch die spastischen Effekte durch Bariumchlorid und Azetylcholin auf den Meerschweinchendarm sowie auch die Blutdrucksenkung an narkotisierten Hunden durch diese Stoffe behoben, dagegen nicht die Histaminwirkung auf die Magensaftproduktion.

Es ist selbstverständlich, daß die mannigfachen allergischen und anaphylaktischen Reaktionen, die durch das freigewordene Histamin entstanden sein sollen, mit sehr wechselndem Erfolg mit diesen Histaminantagonisten behandelt werden. Bemerkenswert bleibt der sedative bzw. hypnotische Effekt einiger dieser Präparate und außerdem ihre schlafsteigernde Wirkung bei gleichzeitiger Darreichung mancher Barbiturate (Winter[60]). Halpern und Ducrot haben 1948 gefunden, daß Phenothiazine, wie Phenergan (N-dimethylamino-2-propyl-1-phenothiazin), neben anderen Antihistamineigenschaften imstande sind, der durch Histamin erzeugten Kapillarpermeabilität entgegenzuwirken und dadurch Tiere vor dem durch Adrenalin, giftige Gase, Phosgen oder Chlorpicrin erzeugten Lungenödem sowie vor dem Einsetzen der orthostatischen Albuminurie zu schützen.

Die antagonistische Wirkung der Antihistamine, welche — wie Benadryl und Pyribenzamin — in ihrer Struktur Aehnlichkeit mit Histamin aufweisen, hatte die Vorstellung geweckt, daß die Gegenwirkung durch Verdrängung des Histamins von den für die Histaminwirkung spezifischen Zellrezeptoren entstanden ist. Doch bleibt es zweifelhaft, ob das Histamin bei zahlreichen allergischen Symptomen die auslösende Rolle spielt.

Diese kurze Darstellung, bei der wichtige Kapitel der modernen Pharmakologie unberücksichtigt bleiben mußten, soll nur aufzeigen das langsame Fortschreiten unserer Erkenntnisse der organotropen und äthiotropen Heilmittel,

Namen, die noch immer ihre Berechtigung besitzen, trotzdem wir vielfach als antagonistische Angriffspunkte lebenswichtige Zellfermente erkannt haben, welche die Energie liefernden Prozesse in den Zellen übertragen, die Atmung unterhalten und den chemischen Stoffwechsel regeln. Man kann mit diesem Fortschritt in der „analytisch-kausalen Erklärung“ der pharmakologischen Reaktionen insofern zufrieden sein, als sie zu neuen Erkenntnissen führen und zu weiteren planvollen biochemischen, physiologischen und pharmakologischen Experimenten anregen, die der klinischen Therapie dienen sollen. Damit erfüllen sie voll die Aufgaben der experimentellen Pharmakologie, die im Sinne H. H. Meyers die Grundlage der rationellen Arzneibehandlung bilden soll. Wenn wir auch bisher wohl keines der genannten Phänomene restlos auf rein energetische Grundlagen zurückführen können, so sind wir diesem Ziele in mancher Beziehung durch die Erkenntnis mannigfacher Fermentreaktionen als wichtiger Faktoren in dem pharmakologischen Geschehen nähergekommen. Diese im letzten Dezennium erzielten Fortschritte berechtigen uns zu der Hoffnung, besseres Verstehen der pharmakologischen Reaktionen unter den chemisch geänderten Lebensbedingungen zu finden und damit neue therapeutische Erfolge zu erzielen. Wir haben nur die älteren Befunde zu ergänzen und aufzubauen auf den sicheren Fundamenten, welche in der experimentellen Pharmakologie immer mit dem Namen Hans Horst Meyer verknüpft bleiben werden.

Literatur: [1] Clark, A. J.: General Pharmacology, Erg. Bd. 4 Handbuch der experimentellen Pharmakologie (Heffter). Berlin: Julius Springer, 1937. — Meier, R.: Schweiz. med. Wschr., 1946, 31: 695. — [2] Warburg, O.: Jber. ges. Physiol., I (1920): 136. — Quastel, J. H. und Wheatley, A. H. M.: Biochem. J. (Brit.), 28 (1934): 1521. — [3] Darrow, D. C.: Ann. Rev. Physiol., 6 (1944): 95. — Vissher, M. B., Varco, R. H., Carr, C. W., Dean, R. B. und Erickson, D.: Amer. J. Physiol., 141 (1944): 488. — [4] Meyer, H. H.: Zur Theorie der Alkoholnarkose. Arch. exper. Path. (D.), 42, 1899; s. a. Overton, E.: Studien über die Narkose, Jena 1901, sowie Narkose in Bethes Handbuch der Physiol. I, 1927. — Meyer, K. H. und H. Gottlieb-Billroth: Hoppe-Seylers Z., 112, 1920; 126, 1923; Meyer, K. H.: Trans-Faraday Soc., 33 (1937): 1062. — [5] Höber, R. und Höber, J.: J. cellul. a. comp. Physiol., 10 (1937): 401. — [6] Lundsgaard, E.: Biochem. Z., 264 (1933): 209, 221. — Verzár, F.: Biochem. Z., 276 (1935): 17. — [7] Shapiro, B.: Biochem. J. (Brit.), 41 (1947): 151. — [8] Beyer, K. H., Peters, L., Woodward, R. und Verwey, W. F.: J. Pharmacol. (Am.), 82 (1944): 310; 91 (1947): 263, 272. — Strauss, E., Richburg, P. L. Saba, P. Z. und Alexander, J. E.: J. Labor. clin. Med. (Am.), 32 (1947): 818. — Loewe, L., Eiber, H. B. und Alture-Nerber, E.: J. Labor. clin. Med. (Am.), 32 (1947): 832. — [9] Lehr, D.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.), 58 (1945): 11; 64 (1947): 393. — Derselbe: Feder. Proc., 7 (1948): 238. — [10] Nasse, P.: Pflügers Arch., 11, 1892. — [11] Loewi, O.: Pflügers Arch., 187 (1921): 105; 237 (1936): 504. — [12] Elliott, T. R.: J. Physiol. (Brit.), 32 (1905): 401; 44 (1912): 374. — [13] Cannon, W. B. und Rosenblueth, A.: Amer. J. Physiol., 104 (1933): 557. — [14] Fröhlich, A. und Loewi, O.: Arch. exper. Path. (D.), 62 (1910): 159. — [15] Philpot, F. J.: J. Physiol. (Brit.), 97 (1940): 301. — [16] Gaddum, J. H. und Kwiatkowski, H.: J. Physiol. (Brit.), 94 (1938): 87. — [17] Blaschko, H., Richter, D. und Schlossmann, H.: Biochem. J. (Brit.), 31 (1937): 2187. — [18] Houssay, B. A.: Hormones, S. 193, Currents in Biochem. Research, Interscience Publ. Inc., New York 1946. — [19] Goldenberg, M., Pines, K. L., Baldwin, E. F., Greene, D. C. und Roh, C. E.: Amer. J. Med., 5 (1948): 792. — [20] v. Euler, U. S.: Acta physiol. scand. (Schwd.), 12 (1946): 73. — Derselbe: Science, 107 (1948): 422. — Tainter, M. L., Tullar, B. F. und Ludrena, F. P.: Science, 107 (1948): 39. — Gaddum, J. H. und Kwiatkowski, H.: J. Physiol. (Brit.), 96 (1939): 385. — Gaddum, J. H. und Goodwin, L. G.: J. Physiol. (Brit.), 105 (1947): 357. — [21] Thorn, G. W. und Mitarbeiter: Ann. int. Med., 16 (1942): 1053. — Derselbe: Feder. Proc., (1949): 70. — [22] Hench, P. S., Kendall, E. C., Slocumb, Ch. H. und Polley, H. F.: Proc. Staff Meet. Mayo Clin., Rochester, 24 (13. April 1949): 181. — [23] Long, C. N. H.: Feder. Proc., 6 (1947): 461. — [24] Vogt, M.: J. Physiol. (Brit.), 102 (1943): 239; 103 (1944): 317; 104 (1945): 60. — Derselbe: Feder. Proc., (1949): 341. — [25] MacKenzie, C. G., MacKenzie, J. B. und MacCollum, E. V.: Science, 94 (1941): 518. — MacKenzie, C. G. und MacKenzie, J. B.: Endocrinology, 32 (1943): 185. — [26] Astwood, E. B. J., Sullivan, J., Bissel, A. und Tyzlowitz, R.: Endocrinology, 32 (1943): 210. — Derselbe: Ann. N. Y. Acad. Sci., 50 (1949): 419. — [27] Morton, M. E. und Chaikoff, I. L.: J. biol. Chem. (Am.), 147 (1943): 1. — Chaikoff, I. L. und Taurog, A.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 50 (1949): 377. — [28] Marine, D. und Rogoff, I. M.: J. Pharmacol. (Am.), 9 (1916): 1. — [29] Houssay, B. A.: Endocrinology, 5 (1929): 103. — [30] Young, F. G.: Lancet, 2 (1937): 372. — [31] Dunn, J. S., Sheehan, H. L. und MacLetchie, N. G. B.: Lancet, 1 (1943): 484. — [32] Price, W. H., Colowick, S. P. und Cori, G. T.: J. biol. Chem. (Am.), 160 (1945): 633. — [33] Rose, W. C.: Physiol. Rev., 18 (1938): 109. — [34] Baldwin, E.: Dynamic Aspects of Biochemistry. Cambridge, Univ. Press, (1947): 207. — [35] Rickes, L., Brink, G., Koniuszy, F. R., Wood, Th. R. und Folkers, K.: Science (16. April 1948): 396; 108 (6. Aug. 1948): 134. — West, R.: Science, (16. April 1948): 398. — Rickes, E. L. und Mitarbeiter und Shorb, M. S.: Science, (16. April 1948): 396, 397. — [36] Stoerk, H. C. und Emerson, G. A.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.), 70 (1949): 703. — [37] Warkany, J.: Advances in Pedriatics, II (1947): 1. — [38] Woolley, D. W.: S. 357 in Greens Currents in Biochem. Research, Interscience Publ. Inc., New York, 1946. — [39] Woolley, D. W. und White, A. G. C.: J. biol. Chem. (Am.), 149 (1943): 285. — Dieselben: J. exper. Med. (Am.), 78 (1943): 489. — [40] Woolley, D. W. und Krampitz, L. O.: J. exper. Med. (Am.), 78 (1943): 333. — Woolley, D. W. und Pringle, A.: J. biol. Chem. (Am.), 174 (1948): 327. — Woolley, D. W.: Physiol. Rev., 27 (1947): 308. — [41] Emerson, G. A. und Tishler, M.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.), 55 (1944): 184. — [42] Fildes, P.: Brit. J. exper. Path., 21 (1940): 67. — Woods, D. D.: Brit. J. exper. Path., 21 (1940): 74. — [43] Domagk, G.: Dtsch. med. Wschr., 1935, 61: 250, 829. — [44] Angier, R. B. und Mitarbeiter: Science, 103 (1946): 667. — Morgan, H. R.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.), 67 (1948): 29. — [45] Pratt, R. und Dufrenoy, J.: Bacter. Rev., 12 (1948): 79. — Dieselben: J. Bacter. (Am.), 56 (1948): 99. — Bayliss, M., Glick, D. und Siem, R. A.: J. Bacter. (Am.), 55 (1948): 307. — Massart, L., Peeters, G. und Van Houcke, A.: Experientia, 3 (1947): 494. — [46] Gale, E. F.: Bull. Hopkins Hosp., Baltim., 83 (1948): 119. — Derselbe: J. Gen. Microbiol., I (1947): 53. — Gale, E. F. und Taylor, E. S.: J. Gen. Microbiol., I (1947): 314. — [47] Daft, F. S. und Sebrell, W. H.: Publ. Health Rep. (Am.), 58 (1943): 1542. — [48] Cohen, S. S.: J. biol. Chem. (Am.), 168 (1947): 511. — Henry, H. und Stacey, M.: Proc. roy. Soc. Lond., Ser. B, 133 (1946): 391. — [49] Umbreit, W. W.: J. biol. Chem. (Am.), 177, 2, 1949. — [50] Dubos, R. J., Hotchkiss, R. D. und Coburn, A. F.: J. biol. Chem. (Am.), 146 (1942): 421. — Hotchkiss, R. D.: Adv. Enzymol., 4 (1944): 153. — [51] Konzett, H. und Rössler, R.: Arch. exper. Path. (D.), 195 (1940): 71. — Nathanson, M. H. und Miller, H.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.), 70 (1949): 633. — [52] Fourneau, E. und Bovet, D.: Arch. internat. Pharmacodynam., 46 (1933): 178. — [53] Goldenberg, M., Snyder, C. H. und Aranow, H.: J. amer. med. Assoc., 135 (1947): 971. — [54] Chess, D. und Yonkman, F. F.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.), 61 (1946): 127. — Winsor, T. und Ottoman, R.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.), 70 (1949): 647. — [55] Nickerson, M. und Goodman, L. S.: J. Pharmacol. (Am.), 89 (1947): 167. — [56] Bovet, D. und Walthert, F.: Ann. pharmaceut. franç., 2, 1944. — Halpern, B. N. und Ducrot, R.: Arch. internat. Pharmacodynam., 74 (1947): 314. — Dieselben: C. r. Soc. Biol., 142 (1948): 183. — [57] Loew, E. R., MacMillan, R. und Kaiser, M.: J. Pharmacol. (Am.), 86 (1946): 229. — [58] Yonkman, F. F. und Mitarbeiter: J. Pharmacol. (Am.), 89 (1947): 31. — [59] Tislow, R. und Mitarbeiter: Feder. Proc., 8 (1949): 338. — [60] Winter, Ch. A.: J. Pharmacol. (Am.), 94 (1948): 7.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Innsbruck

Detektorstoffe des Bezoldeffektes

Von Prof. Dr. **A. Jarisch**

Claude Bernard schrieb 1857 im Vorwort zu seinen Vorlesungen über toxische Substanzen: „J'ai spécialement envisagé les agents toxiques comme des espèces d'instruments physiologiques plus délicats que nos moyens mécaniques et destinés à disséquer, pour ainsi dire une à une, les propriétés des éléments anatomiques de l'organisme vivant. Je les ai considérés comme de véritables réactifs de la vie.“

Seither bewährten sich viele Arzneistoffe und Gifte als Instrumente der biologischen Forschung, und ohne es gewollt zu haben, geriet auch der Verfasser an so eine Möglichkeit. Untersuchungen über die Mistel zwangen uns 1937 anzunehmen,[1] daß vom Herzen ein überaus kräftiger, depressorisch wirksamer Kreislaufreflex entspringe. Beim Veratrin hatten v. Bezold und Hirt[2] bereits 1867 angenommen, daß es einen derartigen Apparat errege, doch fiel ihr Weitblick der Vergessenheit anheim, wohl weil sie entsprechend den Möglichkeiten ihrer Zeit, einen Beweis nicht erbringen konnten. Wir nannten nun 1939 das Phänomen „Bezoldeffekt",[3] auch weil die sonst naheliegende Bezeichnung „Cardialer depressor Mechanismus" schon für den Reflexmechanismus der Aorta vergeben war, da Ludwig und Cyon ihren „Nervus depressor cordis" im Herzen entspringend dachten; zudem ist jene Bezeichnung kurz, praktisch und nimmt auch nichts vorweg.

Der kardiogene Reflex ist durch folgende Umstände charakterisiert. Die Bahn verläuft in den von den Vorhöfen zum Vagusstamm ziehenden Nerven und in diesen wurden sensible Impulse eigener Art nachgewiesen,[4, 5, 6] die in den Zentren ein Hemmungssyndrom folgender Prägung in Szene setzen: Das Herz schlägt langsamer, der Blutdruck sinkt, die zirkulierende Blutmenge und damit das Herzminutenvolumen werden kleiner, weil die Blutspeicher Blut speichern, und da auch die Motorik und — wie aus analogen Beobachtungen am Menschen hervorgeht — die Psyche gehemmt werden, wird der gesamte leib-seelische Betrieb auf Schongang umgestellt. Vom System der Aortennerven ist der Bezoldmechanismus eindeutig dadurch abgegrenzt, daß die Telegramme der sensiblen Herznerven ganz anders chiffriert sind als in den Aortennerven,[4] und daß der Effekt erhalten bleibt, wenn man die Aortennerven[1] unterbricht. Hingegen kann er durch die Blockierung der Herznerven, auch höher oben im Halsvagus, jederzeit ausgeschaltet werden, und mit dieser Methode wurde er zunächst auch analysiert.[1]

Die Auslösung des Reflexes geschieht, wie derzeit angenommen werden muß, durch Mechanorezeptoren, die auf Dehnung, vielleicht auch auf Druck ansprechen und dem Herzen eine Art „kinästhetischer Begabung" verleihen.[8] Sensible Endapparate hoher Spezialisierung wurden in den Vorhöfen, im Verbindungsbündel, aber auch im Myokard der Ventrikel in großer Zahl aufgefunden; sie sprechen im Ablauf des Herzzyklus in bestimmter Reihenfolge an und darum ändert sich die Impulsaussendung in den sensiblen Herznerven, sobald sich die Dynamik des Herzens ändert. Demnach kann der Reflex durch Arzneimittel und Gifte grundsätzlich auf zweierlei Art ausgelöst werden: unmittelbar, durch direkte Reizung der Rezeptoren und mittelbar über eine Aenderung der Herzdynamik.

Nun sollen die wichtigsten Detektorstoffe für den Bezoldeffekt besprochen werden.

Der erste war das Veratrin,[2] begreiflicherweise, denn es ist eines der stärksten Reizmittel für alles Reizbare; es genügt, ein mit Veratrin getränktes Wattebäuschchen auf den Halsvagus zu legen, um einen depressorischen Kreislaufreflex zu bekommen,[9] und wenn man Veratrin intravenös injiziert, nachdem man die Herznerven unterbrochen hat, dann steigert es durch seine Reizwirkung auf den Sympathicus[10] den Blutdruck. Am intakten Tier überwindet aber der Bezoldeffekt mit starker Blutdrucksenkung jene pressorische Wirkung und daran zeigt sich seine große Durchschlagskraft. Man kann daher sagen, daß die aus der Toxikologie bekannte Kollapswirkung des Veratrins und verwandter Stoffe ein Bezoldeffekt ist. Aber auch manche therapeutische Verwendung des Veratrins in der alten Medizin wird so verständlich, z. B. als Antipyretikum, als Beruhigungsmittel für das Herz oder zur Erschlaffung der Muskulatur. Der neuen Empfehlung von Veratrum gegen Hypertonie und Eklampsie[11] liegt wohl auch nichts anderes zugrunde.

Das Veratrin wirkt depolarisierend auf Nerven und Muskeln[12] und darum entladen sie sich auch nach einer einmaligen Reizung bis zur Erschöpfung, wie allgemein von der Veratrinzuckung des Muskels her bekannt ist. Es wirkt also eigentlich erregbarkeitssteigernd. Dies ließ sich sehr eindrucksvoll an einem einzigen Dehnungsrezeptor des Froschmuskels beobachten:[6] unbeeinflußt antwortet er auf einen Dehnungsreiz mit einer gleichmäßigen Reihe von Einzelimpulsen in seinem Axon, nach Veratrin erhöht sich aber die Frequenz der Entladungen bei gleicher Dehnung stark und es kommt auch rasch zu einer Adaptation. Man steht also vor der Frage, ob das Veratrin den Bezoldeffekt durch unmittelbare Erregung der Rezeptoren oder durch Sensibilisierung für physiologische Reize hervorruft, doch ist dies für den Effekt gleichgültig und die Frage daher akademisch. Die sensiblen Impulse in den Herznerven werden durch Veratrin enorm verstärkt.[4, 6]

Der Sensibilisierungseffekt erwies sich als sehr nützlich für die Erforschung des Phänomens. Nachdem Bacq[14] gezeigt hatte, daß das Veratrin für Kalium, Rubidium und Barium den Froschmuskel sensibilisiert, beobachteten wir an der veratrinsensibilisierten Katze nach Zufuhr dieser Ionen typisch depressorische Effekte, solange die Vagi intakt waren.[15]

Diese Beobachtung mit Barium ist für die Sachlage besonders kennzeichnend, da es sonst blutdrucksteigernd wirkt. Ferner konnten Cerletti, Freudiger und Rothlin[16] das Katzenherz mit Veratrin derart sensibilisieren, daß sich die drucksteigernd-pulsbeschleunigende Wirkung des Adrenalins in das Gegenteil verkehrte, sofern die direkte Gefäßwirkung durch das sympatholytische Dihydroergotamin unterdrückt und die Vagi intakt gelassen worden waren; am sensibilisierten Herzen verstärkt das Adrenalin den Strom der sensiblen Impulse.[6, Fig. 3] Somit steckt potentiell in der Adrenalinwirkung ein Bezoldeffekt[27] und in der Literatur verstreute Angaben, z. B. die von Schaumann[17] über eine gelegentlich beobachtete stark depressorische Wirkung von Adrenalin, die nach Vagotomie schwand, wird so verständlich und auch die Abschwächung der Adrenalinwirkung durch Veratrin.[45] Unter welchen Umständen am Normaltier nach Adrenalin ein Bezoldeffekt zum Durchbruch kommt, ist freilich nicht bekannt.

Da Kalzium polarisiert, löscht es alle Veratrinwirkungen aus.[15] Wenn man von den sensiblen Herznerven zu einem Lautsprecher ableitet, dann hört man die Stimme des Herzens als rhythmische Impulssalven; dies zu erleben, bot mir die Gastfreundschaft sowie die Meisterhand Professor Zottermans in Stockholm eine dankbarst ergriffene Gelegenheit. Nach der Injektion von Veratrin verstärken sich die Impulse zu einem lauten, gleichmäßigen Brausen, das sofort hauchartig schwindet, sobald man Kalzium nachspritzt.[5, 6] Diese Wirkung des Kalziums könnte bei allen Formen kardialreflektorischer Kollapse von therapeutischer Bedeutung werden.

Der zweite Detektorstoff war der Herzstoff der Mistel, und mit diesem analysierten wir auch den Effekt; er ist dazu besser geeignet als das Veratrin, weil er nicht so vielfache Reizwirkungen hat.[18] Er sensibilisiert auch nicht und wird auch durch Veratrin nicht sensibilisiert, indessen verstärkt er wie dieses die Impulse in den Herznerven und Kalzium löscht gleichfalls den Effekt. Methodisch sehr vorteilhaft ist bei der Mistel, daß der Effekt in einer Dauerform auftritt und sich durch Vagusblockierung beliebig oft aus- und wieder einschalten läßt, so daß man die Auswirkung auf die verschiedenen Organe bequem untersuchen kann.

Das Interessanteste ist aber die Aehnlichkeit seiner Herzwirkung mit der Digitalis,[19] und hierin trifft er sich mit dem Veratrumalkaloiden, die Sterolabkömmlinge sind[10] und daher auch chemisch zur Familie gehören. Wenn man es wagt, die Digitalis als mistelähnlich zu bezeichnen, dann fallen manche ans Toxische grenzenden Wirkungen der Digitalis beim Gesunden, wie die Bradykardie, die antipyretische und die Kollapswirkung, die Senkung des Venendruckes,[7] die Verkleinerung der zirkulierenden Blutmenge[23] und des Herzminutenvolumens sowie das Erbrechen (im Sinne von Hatcher und Weiss) unter den Gesichtspunkt unseres kardiogenen Reflexes.[3]

Eine ganz unerwartete Rechtfertigung derartiger Gedankengänge kam nun von der Klinik auch für die therapeutische Wirkung der Digitalis. McMichael und Sharpey Schafer[20] untersuchten die Digitaliswirkung mit dem Herzkatheter und kamen zu der Auffassung, daß infolge einer primären Verminderung des Venomotorentonus der Druck im Vorhof abfalle, worauf das Herzminutenvolumen ansteigt, da sich das dekompensierte Herz wie im Starlingschen Herz-Lungenpräparate bei venöser Ueberlastung verhält und ihm daher eine venöse Entlastung, wie z. B. durch Abbinden der Glieder oder durch einen inneren Aderlaß, gut tut. Die Auffassung, daß die Digitalis sozusagen primär den Vorhofsdruck senke, stieß freilich auf Widerspruch, konnte aber bereits erwartet werden,[3] da der kardiogene Reflex einen inneren Aderlaß auf die Blutspeicher macht. Zwei Möglichkeiten bestehen: entweder erregt die Digitalis die kardialen Rezeptoren primär, ähnlich wie die Mistel, oder sie läßt den Bezoldmechanismus wieder wirksam werden, nachdem er durch die Dekompensation ausgeschaltet worden war, und zwar auf folgende Weise: Wenn bei der Dekompensation das Herz dilatiert, dann werden seine Dehnungsrezeptoren auf Dauer beansprucht, adaptieren, und nun erlischt der Bezoldeffekt, um wiederzukommen, sobald die Digitalis den Herzmuskel kräftigt und die Dilatation beseitigt, worauf sich die Rezeptoren in der Diastole wieder ausschlafen können. Das wäre nur eine Analogie zu der Tatsache, daß der Karotissinusreflex — auch Pressorezeptoren können letzten Endes nur durch Dehnung erregt werden — nachläßt, wenn man den Sinus künstlich dauernd ausdehnt, aber anhält, wenn die Beanspruchung pulsatorisch erfolgt.[21] Die Dekompensation könnte den Bezoldmechanismus aber noch auf einem anderen Umwege ausschalten: das Herz ist Selbstversorger, und ein schlechter, wenn es dekompensiert; Gernandt und Zottermann[22] zeigten nun, daß die Erregbarkeit jener Nervenapparate, die nach vorübergehender Unterbrechung des Blutstromes in einer Extremität die bekannten Parästhesien erzeugen, von der Zusammensetzung der Blutgase derart abhängt, daß Hypokapnie verstärkt, Hyperkapnie vermindert. So könnten auch im erstickenden Herzmuskel die Bezoldrezeptoren unempfindlich werden oder rascher adaptieren — vielleicht infolge Aenderung des ihre Erregbarkeit bestimmenden Ionengleichgewichtes — und wieder reagieren, sobald sich das Herz nach Digitalis besser durchblutet.

Die Rhythmen des Lebens dienen seiner Erhaltung und sind der Ausdruck notwendiger Gegensätze, wie Aufbau und Abbau, Tag und Nacht, Macht und Ohnmacht, wie Vagus und Sympathicus. Darum wird das vegetative Gleichgewicht gestört, sobald der Bezoldmechanismus ausgeschaltet wird, und man begreift das ergotrope Bild der Dekompensation mit ihrer Unruhe, ihrer Tachykardie und der großen zirkulierenden Blutmenge (Wollheim[23]) als eine Entzügelungsfolge.[3] Die ergotrope Tonuslage bedeutet aber für das geschädigte Herz einen Circulus vitiosus,[24] weshalb ein einziger Digitalisstoß Dauerwirkung haben kann.

Daß die Digitalis im Herz-Lungenpräparat den Vorhofsdruck gleichfalls senkt, ist natürlich kein Widerspruch zu der Auffassung McMichaels, sondern parallel geschaltete Folge ihrer Grundwirkung auf die Herzdynamik; bei der therapeutischen Anwendung werden auch beide Mechanismen nebeneinander herlaufen und es wird nur von den Besonderheiten des Falles, aber auch von der Natur der verwendeten Glykoside abhängen, welcher jeweils das Vorfahrrecht erhält.

Die Auffassung, daß die Digitalis die Rezeptoren direkt erregen kann, lieferte eine theoretische Begründung für die Tatsache, daß viele Kliniker die Digitalis beim Myokardinfarkt ablehnen, da er, wie noch zu erörtern sein wird, mit einem kardiogenen Kollaps einhergeht und sich daher sozusagen selber digitalisiert.

Die dritte Gruppe von Stoffen, die den Bezoldeffekt auslösen, umfaßt körpereigene Substanzen und wurde aufgefunden, als Dietrich und Schimert[26] den Schockzustand beim Myokardinfarkt mit dem kardiogenen Reflex erklärten und wir gefragt wurden, ob Gewebszerfallsprodukte den Effekt erzeugen könnten. Dies gelang nun mit Serum, Histamin, Adenosin und der Adenosintriphosphorsäure.[27]

Vom Serum ist schon lange bekannt,[28] daß es Druckstürze mit Bradykardie hervorrufen kann, nur wurde angenommen, daß es depressorische Rezeptoren in der Lunge errege. In nichtveröffentlichten Versuchen fanden wir aber, daß diese Wirkung unterbrochen wird, sobald man die Leitung in den Herznerven blockiert, der Reflex somit aus dem Herzen kommt. Vom Serum ist nur ein Schritt zum Histamin, und tatsächlich ließen sich die altbekannte, vagalbedingte Bradykardie sowie ein Teil der drucksenkenden Wirkung nach mittleren Dosen auf den Bezoldeffekt zurückführen.[25] Da Histamin eine sensible Reizwirkung besitzt und selbst für das Zustandekommen der Schmerzempfindung verantwortlich gemacht wurde,[29] ist denkbar, daß es die Rezeptoren direkt erregt.

Die Tatsache, daß Serum und Histamin den kardialen Reflexmechanismus in Gang setzen, rechtfertigt die Vermutung, daß der Bezoldeffekt auch bei allergischen Zwischenfällen neben den peripher bedingten Reaktionen eine, wenn auch untergeordnete Rolle spielt. „Jedenfalls sind reichlich experimentelle Unterlagen gegeben, daß zufolge allergischer Vorgänge vom Herzen alle in diesem Organ überhaupt möglichen Symptome ausgehen können" (Berger).[30] Tatsächlich wurden auch beim Menschen initiale Bradykardien beobachtet,[31] die der kardiokardiale Ast des Bezoldeffektes sein könnten, und da Kalzium den Effekt unterbricht, wird man bei der Anwendung des Kalziums bei allergischen Zwischenfällen auf die geschilderten Zusammenhänge achten müssen.

Auf die Adenylkörper kamen wir, weil sie im Serum vorhanden sind und weil von ihnen bekannt war, daß sie eine Drucksenkung mit vagal bedingter Bradykardie erzeugen. Durch Blockierung der Bezoldbahn konnte der kardiogene Reflex dann leicht erwiesen werden und die Untersuchung der sensiblen Impulse in den Herznerven verifizierte den Befund elektrophysiologisch.[6] Ganz unabhängig von uns stießen Emmelin und Feldberg[37] bei der Adenosintriphosphorsäure auf die gleiche Erscheinung.

Schließlich ist noch zu berichten, daß Schaefer[5] bei der Erstickung, nach Milchsäure und nach großen Dosen von Azetylcholin die sensiblen Impulse in den Herznerven ähnlich wie nach Veratrin verstärkt fand. Indessen tritt der Erstickungskollaps unabhängig vom Bezoldmechanismus ein.[32]

Aber auch Stoffe, die den Effekt nicht auslösen und ganz andere Wirkungen haben, sind von Interesse, wie das Nikotin und das Lobelin, da sie starke Reizmittel für die klassischen Chemorezeptoren an der Aorta und an der Karotis sind, woraus folgt, daß die Bezoldrezeptoren von anderer Art sein müssen.

Nun soll untersucht werden, was mit den Detektorstoffen über den Mechanismus des Bezoldeffektes und seine Bedeutung aufgedeckt werden konnte.

Auf Grund von Blockierungsversuchen gelangten wir zu der Auffassung, daß ein Teil der depressorischen Afferenzen aus dem Ventrikel kommt, und Dawes[34] erbrachte dann mit sehr eleganten Versuchen den Nachweis: er durchblutete die Coronargefäße von der Subclavia aus, so daß er Veratridin unmittelbar in den Coronarkreislauf bringen konnte, insbesondere injizierte er aber Veratridin in einzelne Coronaräste und gelangte so zu dem Schlusse, daß der Reflex aus dem linken Ventrikel entspringen müsse. Emmelin und Feldberg[32] erhielten gleiche Ergebnisse mit der ATP. Indessen bestätigten elektrophysiologische Untersuchungen wieder unsere alte Vermutung, daß ein Teil des depressorischen Reflexes auch aus den Vorhöfen komme, da sich nach mechanischer Reizung der Vorhofsmuskulatur in den ableitenden Nerven depressorisch wirksame Impulse nachweisen ließen.[6]

Auffallend ist im Spektrum der Detektorsubstanzen die große Zahl von Stoffen, die Extrasystolen usw. hervorrufen, wie besonders das Veratrin,[2,10] Aconitin,[35] Barium[15] und die Mistel.[1,19] Aber auch Drucksteigerungen im Herzen nach

dem Abklemmen der Aorta oder der Pulmonalis lösen extrasystolische Arrhythmien aus[36] und verstärken gleichzeitig die Impulse in den Herznerven.[6] Es wird also wohl so sein, daß alles, was die ektopische Reizbildung fördert, auch die Bezoldrezeptoren reizt. Der Umstand, daß viele Detektorstoffe die Purkinjeschen Fasern stark erregen, wie E. P. Pick mit seinen Mitarbeitern[37] zeigte, gibt im Zusammenhang mit der Tatsache, daß das His'sche Bündel außerordentlich reich an hochdifferenzierten sensiblen Endapparaten ist, besonders zu denken; hier wäre möglich, daß eine primäre Erregung der Motilität Rezeptoren mechanisch reizt.

Wenn man fragt, wie durch pharmakologische Wirkungen der Bezoldeffekt ausgelöst werden kann, dann muß ferner berücksichtigt werden, daß nach allen vorliegenden Erfahrungen das Herz stärker depressorische Impulse nach den Zentren zu schicken beginnt, sobald der venöse Rückstrom zunimmt, wodurch das Herz gedehnt wird.[4, 6, 38] Das bewirken nun kleinere Gaben von Barium oder Adrenalin und mittlere von Histamin, zumindest unmittelbar nach der Injektion. Ob der Reflex dann wirklich durchbricht, wird von der jeweiligen Erregbarkeit der Rezeptoren und der zentralen Apparate, aber auch von der vegetativen Tonuslage abhängen. Aehnliches gilt von jeglicher Behinderung des Blutstromes in den Lungenarterien, da sich dabei das rechte Herz dehnt; auch dabei verstärkt sich die Impulsfolge in den Herznerven außerordentlich.[6]

Besonders wichtig ist die Frage, ob und unter welchen Umständen die körpereigenen Stoffe die Bezoldrezeptoren erregen. Voraussetzung wäre hierfür, daß die Rezeptoren diffus über das Myokard verstreut sind, da eine Häufung von „Geschmacksorganen für die Zusammensetzung des Blutes" in den Venen ohne Analogie wäre. Tatsächlich wurde im Herzen eine sehr große Anzahl von sensiblen Rezeptoren verschiedener Art beschrieben, und wenn man auch in Anbetracht der Schwierigkeiten ihrer Agnoszierung Abstriche macht, so bleiben immer noch mehr als genug übrig. Leider fehlt eine Histotopographie der sensiblen Herzinnervation; man weiß nur, daß der Spitzenteil nervenfrei ist und daß sensible Rezeptoren in den Vorhöfen um die Mündungen der großen Venen, sowie im Septum, ferner im Tawaraknoten und im Verbindungsbündel besonders dicht sitzen, doch liegen für die große Muskelmasse des Myokards nur einige Probeexzisionen vor. Darin fanden sich spindelförmige Endigungen, ähnlich den Muskelspindeln im Skeletmuskel, ferner solche vom de Castro-Typ, die zwischen den Muskelfasern liegen oder sie umspinnen, also Apparate, die sowohl die Veränderungen der Länge als auch der Dicke der Muskelfasern bei der Kontraktion zu messen in der Lage wären. Diese Endigungen könnten nun entsprechend der starken Entfaltung ihrer Oberfläche auf Kalium, Histamin oder Adenylsäurederivate, die ja bei der Kontraktion frei werden, ansprechen. Deshalb dachte ich auch einmal an die Möglichkeit einer chemischen Betriebskontrolle der Herztätigkeit,[29] doch weisen alle neueren Erfahrungen über die Auslösung des Reflexes unter physiologischen Bedingungen eher auf eine kinästhetische Kontrolle hin.[8]

Um so wichtiger sind aber die chemischen Gegebenheiten für die Pathologie. Dietrich und Schimert[25] bezogen den Schock beim Myokardinfarkt auf eine Erregung der Bezoldrezeptoren durch Zerfallsprodukte der Gewebe, und diese Vorstellung trifft zu, denn im infarzierten Gebiete häufen sich jene Stoffe an und aus dem Autopharmakon der Physiologie wird so das Autotoxikon der Pathologie. Vom Histamin und dem anaphylaktischen Schock ist überdies bekannt, daß sie im Myokard selbst Entzündungsherde und Nekrosen erzeugen können.[39] Wenn bei den bradykarden Formen der Angina pectoris und anderem das Mitspielen des Bezoldeffektes angenommen wird,[8] dann ist gleichfalls der chemische Reizmechanismus zu berücksichtigen.

Indessen muß bedacht werden, daß beim Myokardinfarkt die betroffenen Muskelbezirke ausfallen und wie röntgenkymographisch festgestellt wurde, ventrikelsystolisch durch den Innendruck ausgebeult werden,[40] was die mechanischen Korrelationen im Ablaufe des Herzzyklus und damit die ganze Kinästhetik stören muß. Wenn z. B. der Infarkt an der Basis eines Kapillarmuskels sitzt, kann dieser die Segel nicht mehr richtig stellen, und nun ziehen die Sehnenfäden den Basalring schief, der anscheinend sehr empfindlich ist, was nicht geschieht, solange die Kontraktion geordnet abläuft.

Diese Gedankengänge gestatten ferner, um gewisse Schwierigkeiten herumzukommen, die sich aus der Möglichkeit einer Adaptation der Rezeptoren an den chemischen Reiz ergeben. Adaptation ist die Rückseite der Erregbarkeit. Auch die Brandblase hört zu schmerzen auf, wenn man sie in Ruhe läßt, trotz ihres Histamingehaltes, und besonders stark ist diese Adaptation beim Veratrin und Aconitin, deren depolarisierender und daher erregender bzw. erregbarkeitssteigernder Wirkung[12] ja auch ihre Anwendung in schmerzlindernden Salben zugrunde liegt. Chemische Adaptation bedingt oft auch Tachyphylaxie, so daß sich der Bezoldeffekt nach Mistel oder Aconitin, aber auch nach Protoveratrin[10] ein zweites Mal nicht oder nur stark abgeschwächt auslösen läßt, es sei denn, daß man den Apparat durch eine Kalziuminjektion von neuem polarisiert hat. So muß erwartet werden, daß auch die Reizwirkungen der Autotoxika im kranken Myokard mit der Zeit erlischt, und das stünde im Widerspruch zu der oft langen Dauer des Schockzustandes beim Myokardinfarkt. Wenn man sich aber den depressorischen Herzreflex ähnlich wie beim Hexenschuß über kinästhetische Störungen ausgelöst denkt,[5] dann entfällt diese Schwierigkeit, denn in der Diastole rasten und readaptieren die Rezeptoren. Indessen ist es sehr wohl möglich, daß der chemische Mechanismus den mechanischen sensibilisiert, schmerzt doch der Puls im Panaritium.

Höchst auffallend ist die große Zahl der im Herzen beschriebenen Rezeptoren. Zwar liegen noch keine Zählungen vor, aber selbst wenn nur ein Teil der beschriebenen Endigungen wirklich sensibel ist, muß ihre Zahl in der Größenordnung von Zehner- wenn nicht Hunderterpotenzen liegen. Demgegenüber sind die ableitenden Nerven z. B. bei der Katze fadendünn und enthalten höchstens ein halbes Tausend Einzelfasern.[6] Dazu sind die verschiedenen Rezeptoren noch weitgehend differenziert und spezialisiert, und da das ABC der Nerventelegraphie nur verschiedene Frequenzen von Impulsen in Fasern verschiedener Dicke kennt, sind der Litzen im sensiblen Nervenkabel des Herzens viel zu wenig.

Wie löst sich dieses Rätsel? Die Radiotechnik sendet die Leistungen der einzelnen Musiker eines Orchesters zusammengefaßt über ein Wellenband, das sie moduliert, und die Natur bedient sich bei derartigen Aufgaben des von Granit[41] in Stockholm bei seinen grundlegenden Untersuchungen an der Netzhaut des Auges entdeckten Prinzips der Modulatoren. Wir sehen in Wirklichkeit gar nicht die vielen Farben und auch nicht einmal jene drei, sondern es modulieren einzelne Rezeptoren die Sendequalitäten anderer, dominierender, so daß wir schließlich die Farben der Welt an ihrem Abglanz haben. So könnten auch im Herzen die vielen Empfänger entsprechend den jeweiligen Arbeitsbedingungen im Ablaufe der Kontraktionswelle gestaffelt einfallend, sich gegenseitig steuern und den Zentren über Nerven mit nur wenigen Fasern ein treues Bild der Symphonie im Herzen widergeben. Wo wird aber moduliert? Da typisch synaptotrope Stoffe, wie das Lobelin, den Bezoldeffekt nicht auslösen, richtet sich unsere Aufmerksamkeit auf die Tatsache, daß an einem Axon oft mehrere Rezeptoren hängen, denn an den Verzweigungspunkten, die Nettleship[42] „sensory nodal points" nennt, könnten sich frequenzsteuernde Interferenzwirkungen abspielen, wie sie E. Th. v. Brücke[43] mit seiner Methode der schwebenden Reizung im Rückenmark erwies. So kann man sich vorstellen, daß von einem Rezeptor kommende dominante Impulssalven durch die Frequenzen anderer umgeformt werden und nun eine einzige Herznervenfaser, wie die Rille einer Grammophonplatte, eine Melodie einzufangen fähig ist. Das wäre aber auch eine Erklärung für die von Amann und Schaefer gefundene Tatsache, daß eine Faser der Herznerven Rhyth-

men verschiedener Art senden kann, aber auch dafür, daß der Organismus mit allen Fasern seines Herzens Leib und Seele dominant beherrscht.[44]

Es fanden also die chemischen Mikrosonden, die im Laufe der letzten 15 Jahre in das Herz versenkt wurden, vielerlei. Zwar ist die Kernfrage nach der Natur und dem Reizmechanismus der Bezoldrezeptoren noch voller Unbekannter, aber durch das Aufstellen vieler Gleichungen mit den gleichen Unbekannten ist doch vieles schon bekannt geworden. So, daß in der Wirkung der am besten untersuchten Arzneimittel kardialreflektorische Wirkungskomponenten stecken, die, obzwar erkennbar, mangels übergeordneter Gesichtspunkte nicht erkannt werden konnten. Daher kam es aber dann, daß sich unerwarteterweise auf den verschiedensten Gebieten Fragenkreise schließen ließen und andere sich wieder öffneten. Wie immer im Leben verwickeln und verwirren sich die Reaktionsketten auch in den Sachen des Herzens, doch gestattet die Pharmakologie vielleicht noch einmal dieses Wirrsal aufzuwickeln, wenn sie ihre Mittel wie wirkliche „Reagenzien des Lebens" verwendet.

Literatur: [1] Henze, C. und Jarisch, A.: Arch. exper. Path. (D.), 187 (1937): 694. — Jarisch, A.: Wien. klin. Wschr., 1938: 1032. — [2] Bezold, A. v. und Hirt, L.: Unters. a. d. physiol. Labor. Würzburg, 1 (1867): 95. — [3] Jarisch, A. und Richter, C.: Klin. Wschr., 1939: 185. — [4] Amann, G. und Schaefer, H.: Pflügers Arch., 246 (1943): 757. — [5] Schaefer, H.: Klin. Wschr., 1943: 553. — Derselbe: Pflügers Arch., 248 (1944): 527. — [6] Jarisch, A. und Zotterman, Y.: Acta physiol. scand., 16 (1948): 31. — [7] Dock, W. und Tainter, M. L.: J. clin. Invest. (Am.), 8 (1930): 467. — [8] Jarisch, A.: Experientia, im Druck. — [9] Jarisch, A. und Richter, H.: Arch. exper. Path. (D.), 193 (1935): 347, 355. — [10] Krayer, O. und Acheson, C. H.: Physiol. Rev. (Am.), 26 (1946): 383. — [11] Sollmann, T.: Manual of Pharmacology. Philadelphia 1948. — [12] Lorente de Nó, R.: A study of Nerve Physiology. Studies Rockefeller Institute, Med. Research, 1947, 131. — [13] Adrian, E. D. und Zotterman, Y.: J. Physiol. (Brit.), 61 (1926): 151. — [14] Bacq, Z. M.: Arch. internat. Pharmacodynam., 63 (1939): 59. — [15] Amann, G. und Jarisch, A.: Arch. exper. Path. (D.), 201 (1943): 46. — [16] Cerletti, A., Freudiger, A. und Rothlin, F.: Helvet. physiol. Acta, 6 (1948): 15. — [17] Schaumann, O.: Medizin u. Chemie. Leverkusen 1933, S. 158. — [18] Job, C.: Arch. exper. Path. (D.), 114 (1926): 240. — [19] Henze, C. und Ludwig, W.: Arch. exper. Path. (D.), 187 (1937): 644. — [20] McMichael, J. und Sharpey Schafer: Quart. J. Med., 13 (1941): 123. — McMichael, J.: Schweiz. med. Wschr., 1946: 851. — Derselbe: Brit. med. J., (1948): 927. — [21] Strauß, E.: Arch. Kreisl.forsch., 6 (1940): 65. — Zum Problem: Bárány, E.: Acta physiol. scand., 5 (1943): 311. — [22] Gernandt, B. und Zotterman, Y.: Acta physiol. scand., 11 (1946): 248. — [23] Wollheim, E.: Dtsch. med. Wschr., 1930, 14. — Derselbe: Klin. Wschr., 1933: 12. — [24] Sahli, H.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 1901. — Jarisch, A.: Digitalistherapie. Erg. Med., 2 (1922): 304. — [25] Amann, Jarisch und Richter: Arch. exper. Path. (D.), 198 (1941): 158. — [26] Dietrich, S. und Schimert, G.: Verh. dtsch. Ges. Kreisl.forsch., 13 (1940): 131. — Schimert, G.: Arch. exper. Path. (D.), 204 (1947): 473. — [27] Jarisch, A.: Klin. Wschr., 1941: 1045. — [28] Brodie, T. G.: J. Physiol. (Brit.), 26 (1900): 48. — Manwaring, W. M.: Z. Immunit.forsch., 8 (1911): 1. — [29] Rosenthal, R. und Minard, D.: J. exper. Med. (Am.), 70 (1939): 415. — Hochrein, M.: Myokardinfarkt. Leipzig 1937. — [30] Berger, W. und Hansen, K.: Allergie. Leipzig 1940, S. 470. — [31] Markoff, N.: Aerztl. Monatshefte, (1947): 240. — [32] Emmelin, N. und Feldberg, W.: Brit. J. Pharmac., 3 (1948): 273. — [33] Göpfert, H.: Pflügers Arch., 249 (1947): 209. — [34] Dawes, G. S.: J. Pharmakol. (Am.), 89 (1947): 325. — [35] Geilenkirchen, H.: Arch. exper. Path. (D.), 198 (1941): 152. — [36] Sustschinski, P.: Unters. a. d. physiol. Labor. Würzburg, 2 (1869): 161. — [37] Pick, E. P.: Klin. Wschr., 1924: 662. — [38] Whitteridge, D.: J. Physiol. (Brit.), 107 (1948): 496. — [39] Heinlein, H.: Z. exper. Med., 100 (1937): 661; 105 (1939): 406. — [40] Garland, H. und Thomas, G. F.: J. amer. med. Assoc., 137 (1948): 762. — [41] Granit, R.: Nature, 151 (1943): 11. — [42] Nettleship, W. A.: J. comp. Neur. (Am.), 64 (1936): 116. — [43] Brücke, E. Th.: Wien. klin. Wschr., 1921, 3. — Brücke, E. Th. und Plattner, F.: S.ber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturw. Kl., Anat. usw., 131 (1922): 13. — [44] Jarisch, A.: Klin. Med., 3 (1948): 965. — [45] Stern, P. und Ivančević, I.: Arch. exper. Path. (D.), 198 (1941): 557.

Nachtrag bei der Korrektur. Antistoffe des Bezoldeffektes: Eichholtz und Mitarb. (Klin. Wschr. 1949, S. 71) sowie Fleckenstein (55. Intern. Kongr. Wiesbaden 1949) teilen mit, das Lokalanästhetika, Antihistaminkörper sowie Parpanit den Bezoldeffekt spezifisch ausschalten, vielleicht durch Anästhesierung der kardialen Rezeptoren; infolge ihrer geringen Toxizität erscheinen die Antihistaminkörper sowie das Parpanit zur Dämpfung eines überschießenden Bezoldeffektes in der Klinik besonders geeignet.

Spörri und Leemann [Schweiz. Arch. Tierhk. 86 (1944): 272] interpretierten einen beim Pferde beobachteten Zustand mit Hypodynamie, Bradykardie, Hypotonie und Veränderungen des EKG. als Bezoldeffekt und konnten ihn mit Atropin beheben; auch bei der Katze unterbricht Atropin in mittleren Dosen den Effekt [Richter und Schröcksnadel, Arch. exper. Path. (D.), 191 (1938): 23].

Mistel: Winterfeld [Liebigs Ann. 561 (1949): 186] gab die Konstitution des Herzstoffes der Mistel bekannt; es handelt sich um ein hydriertes Naphthalin mit einer Laktongruppe, das an einer Seitenkette einen Glukuronsäurerest und an einer zweiten eine Peptidkette trägt.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien

Ueber Kreislaufreflexe und Kreislaufzentren*

Von **F. Brücke**

Der mittlere arterielle Blutdruck und damit wohl auch der Durchblutungsdruck in den Kapillaren gehört bei allen warmblütigen Tieren und beim Menschen zu jenen Werten, deren Aufrechterhaltung und Einregulierung durch vielfältige Regulationsmechanismen am besten geschützt ist. Der Druck in den Kapillaren von 10 bis 30 mm Hg muß unter den Bedingungen des Warmblüterstoffwechsels für den Sauerstoffaustausch zwischen Blut und Gewebe von besonderer Bedeutung sein und ebenso auch für den Wasserhaushalt. In den Nierenglomerulis wird durch besondere Stauungsvorrichtungen der Kapillardruck auf etwa 60 mm Hg gesteigert und unter derartigen Bedingungen wird ein Ultrafiltrat des Plasmas gebildet.

Jedenfalls wissen wir jedoch, daß bei den größten und den kleinsten Säugetieren und auch bei Vögeln der arterielle Druck ziemlich gleich hoch ist, obwohl die daran hauptsächlich beteiligten Faktoren, nämlich peripherer Strömungswiderstand, elastischer Widerstand der Gefäße, Schlagvolumen und Herzfrequenz bei den einzelnen Tierarten ungemein stark variieren.

Die Homoeostase des Blutdruckes, um den Ausdruck Cannons zu verwenden, wird nun von Herzschlag zu Herzschlag durch eine ununterbrochene reflektorische Beeinflussung des zentralen Vasodilatatoren- und Vasokonstriktorentonus aufrecht erhalten. Der Spannungszustand der glatten Gefäßmuskulatur unterliegt demnach einer ähnlichen Dauerkontrolle durch Reflexe, wie der Tonus unserer quergestreiften Muskel durch die Tätigkeit der Muskelspindeln. Synchron mit der durch jeden Herzschlag erzeugten Druckwelle in den großen Gefäßen verlaufen in den von Pressorezeptoren des Karotissinus, des Aortenbogens und des Tripus Halleri zentralwärts leitenden Nerven Impulse, welche durch Erregung des vegetativen Vaguskernes und durch gleichzeitige Hemmung sympathischer Vasokonstriktorenzentren bestrebt sind, die Gefäßweite so zu vergrößern, daß der Druckanstieg ausgeglichen wird. Diese depressorischen Regulatoren funktionieren in gleicher Weise auch bei Hypertonie, nur regulieren sie den Druck zu hoch ein.

Bei plötzlichem Druckanstieg treten in den Depressoren zusätzliche Impulse auf, um eine erhöhte periphere Vasodilatation zu bewirken. Wird jedoch der Druckanstieg auf den Karotissinus (bei Ausschaltung der übrigen Depressoren) beschränkt, dann wird gewissermaßen das Zentrum getäuscht und der Druck im großen Kreislauf sinkt unter die Norm.

Wir wollen uns jedoch heute nicht mit der positiven Leistung der Depressoren befassen, sondern mit jenen Veränderungen des Kreislaufes, die bei verminderter oder aus-

* Vortrag, gehalten in der Gesellschaft der Aerzte in Wien am 20. Mai 1949.

geschalteter Tätigkeit dieser Nerven entstehen. Sie wissen, daß nach Ausschalten beider Karotiden, besonders wenn die übrigen Regulatoren durchschnitten sind, eine beträchtliche Drucksteigerung und unter gewissen Bedingungen auch eine Atemanregung eintritt. Diese Drucksteigerung bei Senkung der Wandspannung im Karotissinus wird häufig als „pressorischer Karotissinusreflex" bezeichnet. Man kann ihn sehr schön am nichtnarkotisierten Hund auslösen, wenn beide Karotiden nach einer zuerst von Wezler und Thauer[1] verwendeten Methodik in Hautschlingen vorgelagert werden. Aber es handelt sich dabei gar nicht im eigentlichen Sinn um einen Reflex, denn es fehlt der afferente Schenkel des Reflexbogens: Beim Abklemmen der Karotiden werden die Aktionsströme im Sinusnerven weniger frequent oder hören ganz auf, und es gibt keine „Depressorezeptoren", die jetzt in Tätigkeit treten würden. Nur von den Chemorezeptoren können unter solchen Bedingungen verstärkte zentripetale Impulse ausgehen. Nach dem Wegfall der afferenten Impulse im Sinusnerven und in den Aortennerven tritt eine zentrale Sympathicuserregung auf, welche zur Konstriktion der vom Splanchnicus versorgten Gefäße, aber auch der peripheren Arterien und Venen, zur Kontraktion der Milz und zu Herzbeschleunigung führt.

Man könnte zunächst denken, daß der Fortfall der vagalen Wirkungen eine auch normalerweise bestehende, aber vorher verdeckte Sympathicuserregung zutage treten läßt. Dies ist jedoch nicht der Fall: Die klassischen Arbeiten von Heymans[2] haben gezeigt, daß die Drucksenkung im Karotissinus zu einer Adrenalinausschüttung aus der Nebenniere führt, die normalerweise nicht vorhanden ist. Die Sympathicuserregung ist demnach reell und aktiv.

Es muß durch die zentripetalen Impulse in den sogenannten „Blutdruckzüglern" neben der erregenden Wirkung auf das Vaguszentrum eine ebenso andauernde intrazentrale, reziproke Hemmung sympathischer Zentren stattfinden. Es gibt, soviel ich sehe, nur eine Arbeit, die noch vor der Entdeckung des Sinusnerven durch H. E. Hering und E. Koch[3] diese intrazentrale Hemmung des Sympathicus direkt nachgewiesen hat: 1917 teilte E. Brücke[4] mit, daß man beim Kaninchen nach zentripetaler Reizung des N. depressor auch dann eine, allerdings schwache, Blutdrucksenkung und Herzverlangsamung bekommt, wenn beide N. vagi durchschnitten sind, und daß diese ausbleibt, wenn das Ganglion stellatum des Sympathicus exstirpiert wurde. Diese Herzverlangsamung kann demnach nur durch eine hemmende Wirkung afferenter Impulse im Aortennerven (N. depressor) auf sympathische Zentren zustande gekommen sein. Eine analoge, pharmakologische Wirkung an den von ihnen entdeckten afferenten depressorischen Herznerven teilen A. Jarisch[5] und C. Henze mit: Sie zeigten, daß die blutdrucksenkende Wirkung des Veratrins, welche reflektorisch durch Erregung dieser Herznerven zustande kommt, auch dann bestehen bleibt, wenn auch abgeschwächt, wenn durch Atropin der Vagus ausgeschaltet wurde.

Es handelt sich demnach bei der Drucksteigerung nach Wegfall der Impulse vom Karotissinus, beim Abklemmen der Karotiden nicht um einen Reflex im strengen Sinn des Wortes, sondern höchstens um das Wegfallen eines hemmenden Reflexes.

Das Ausmaß der auf solche Weise möglichen, zusätzlichen Sympathicuserregung ist von Tier zu Tier und sicher auch bei verschiedenen Menschen verschieden, aber bei ein und demselben Tier sind die „pressorischen Reflexe", wie wir uns überzeugen konnten, durch Monate konstant. Für ihr Ausmaß ist zunächst der Zustand des peripheren sympathischen Nervensystems maßgebend: C. Heymans, J. J. Boukaert und L. Dautrebande[6] haben gezeigt, daß nach Durchschneidung des Splanchnicus, wenn der Druck im arteriellen System stark abgesunken ist, die pressorischen Wirkungen nach Karotisabklemmung ausbleiben. Nur wenn durch intravenöse Infusion von physiologischer Kochsalzlösung der abgesunkene Druck wieder gehoben wurde, trat eine geringe pressorische Wirkung der Karotidenabklemmung zutage, welche als Reaktion der nicht vom Splanchnicus versorgten Gefäße aufzufassen ist.

Das Verschwinden der kompensatorischen, pressorischen Wirkungen nach Sympathektomie, ja sogar nach bloßer Splanchnikotomie muß bei der heute öfter geübten operativen Entfernung großer Teile des Grenzstranges sehr beachtet werden.

Neben der nervösen Versorgung ist für den pressorischen Effekt auch die Füllung der Gefäße von ausschlaggebender Bedeutung. C. Heymans und J. Verstraete[7] haben kürzlich gezeigt, daß bei einem Hund, dem man etwa 15% seines Blutvolumens durch Blutung entzieht, der arterielle Mitteldruck nur wenig absinkt, weil der geschilderte pressorische Kompensationsmechanismus die Gefäße stark verengt und so das Mißverhältnis zwischen Fassungsraum der Gefäße und Blutvolumen behebt. Damit hat aber der Organismus auch schon den größten Teil seiner „pressorischen Reserve" aufgebraucht und eine Okklusion beider Karotiden hat jetzt nur mehr einen sehr geringen Blutdruckanstieg zur Folge. Ich erwähne diese beiden Experimente, weil sie praktisch von Bedeutung sind: Einerseits werden von sympathektomierten Menschen und Tieren Blutverluste sehr schlecht vertragen, anderseits wird nach starkem Blutverlust auch dann die „Blutdruckreserve" nicht eingesetzt werden können, wenn der Sympathicus funktionstüchtig ist. Die pressorischen Wirkungen nach Entlastung der Pressorezeptoren können sich auch dann nicht voll entfalten, wenn die Adrenalin- und Sympathin A-Wirkung peripher durch Mutterkornalkaloide usw. beeinträchtigt ist, oder wenn nach großen Dosen von Tetraäthylammoniumsalzen die Synapsen der Vasokonstriktoren gelähmt sind. Schon beim Aufrichten aus liegender Stellung können hierbei Druckabfall und Kollaps erfolgen. Man beachtet viel zu wenig, daß bei jedem Aufstehen die zusätzliche Belastung des Kreislaufes durch die Schwerkraft reflektorisch von den Pressorezeptoren ausgeglichen werden muß. Wenn aber die Herzkammer in Gefahr ist, ins Flimmern zu geraten: z. B. nach einem frischen Herzinfarkt mit seiner nach K. Polzer[8] häufig vagalen, bradykarden Phase oder beim Diphtherieherz kann ein Aufsetzen und der damit ausgelöste „pressorische" Reflex den plötzlichen Tod durch Herzflimmern verursachen.

Aber auch durch zentral lähmende Einflüsse auf die Vasomotoren kann die regulatorische Wirkung der „Blutdruckreserve" beeinträchtigt werden. C. Heymans, J. J. Boukaert und P. Bert[9] haben gezeigt, daß Lumbalanästhesie beim Hund, sofern die Empfindungslosigkeit nicht höher aufsteigt als bis zur Nabelgegend den mittleren arteriellen Blutdruck zwar unverändert läßt, daß aber die pressorische Wirkung einer Drucksenkung an den Pressorezeptoren unter solchen Bedingungen fast verschwunden ist. Wenn die Anästhesie die Brustgegend erreicht, dann kann der Ausfall an Vasokonstriktoren überhaupt nicht mehr ausgeglichen werden und es kommt zu tiefem und anhaltendem Sturz des Blutdruckes.

Es ist dies der Grund, warum bei chirurgischer Anwendung der Lumbalanästhesie stets ein peripher angreifendes und womöglich lang anhaltend wirksames Gefäßmittel gegeben werden soll. Ephedrin, welches die Adrenalinwirkungen sehr verstärkt, scheint am geeignetsten zu sein.

Während durch Lokalanästhetika immer nur ein Teil der Vasokonstriktoren ausgeschaltet ist, wobei diese Mittel wahrscheinlich nicht auf das Rückenmark, sondern auf die austretenden Nervenfasern einwirken, können Schlafmittel durch ihre Wirkung auf das ZNS. die ganze pressorische Regulation ausschalten. Diese Wirkung von Schlafmitteln ist für uns von besonderem Interesse, da wir ja gerade den Einfluß der Zentren auf den Ablauf der pressorischen Regulation untersuchen wollen. J. J. Boukaert[10] und C. Heymans, besonders aber Vercauteren[11] haben darauf hingewiesen, daß Barbitursäurederivate die Karotissinusreflexe stark abschwächen und sogar aufheben können.

Dagegen haben andere Hypnotika oder Anästhetika, wie Chloralose oder Aether, nur eine sehr geringe Wirkung auf die Kreislaufreflexe, ja Chloralose scheint vor allem die pressorischen Wirkungen deutlich zu steigern.

Diese Wirkungen der Barbitursäurederivate sind nicht nur deshalb von Interesse, weil sie uns den gestörten Kreis-

lauf und die große Kollapsneigung des Schlafmittelvergifteten verstehen lassen, sondern sie geben wohl einen deutlichen Hinweis auf die Mitwirkung von Kreislaufzentren im Gehirn an den vom Karotissinus und vom Aortenbogen auslösbaren pressorischen Wirkungen. Wir konnten Ihnen zwar im vergangenen Jahr zeigen, daß Barbitursäurederivate in großen Konzentrationen auch periphere Ganglienzellen des vegetativen Nervensystems lähmen können, aber diese Wirkung wird selbst bei tiefer Narkose nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Auch eine Vergiftung des Rückenmarkes kann bei der Barbitursäurenarkose nicht maßgeblich sein, vielmehr muß der Einfluß sich an übergeordneten Zentren bemerkbar machen.

Seit den Untersuchungen von Karplus und Kreidl[12] hier in Wien wissen wir ja, daß im hinteren Anteil des Hypothalamus, allerdings nicht, wie fälschlich oft angegeben wird, im Corpus hypothalamicum Luysii, Stellen gelegen sind, bei deren Reizung man Veränderungen des Blutdruckes und der Herzfrequenz sowie der Atmung erhält. Besonders ist es der Chicagoer Forscher Ranson mit seinen Mitarbeitern Magoun und Kabat[12] gewesen, der in seinen sehr exakten Untersuchungen Kubikzentimeter um Kubikzentimeter der Hirnsubstanz des Hypothalamus mit einer Elektrode gereizt hat, deren einen Pol eine 0·9 mm dicke Hohlnadel darstellte, während der andere Pol ein isoliert durch diese Kanüle eingeführter Mandrin war, der etwa 2 mm weit vorstand. Auf diese Weise wurde bei den als Versuchstieren gewählten Katzen bei der Reizung eine möglichst geringe Ausbreitung des Reizstromes erzielt. Mit einer etwas anderen Methode hat W. R. Hess[13] gereizt und besonders in den hinteren Anteilen des Hypothalamus sowie in der Gegend des N. infundibularis positive Reizerfolge erzielt. Ranson gibt an, daß man im Telencephalon vor einer Linie, die etwa die Commissura rostralis mit dem Hinterende des Chiasma fasc. opt. verbindet, nur vereinzelte Bl. Dr.-wirksame Reizpunkte findet, und daß von dort aus höchstens Drucksenkung erzielt wird. Dagegen werden unter der Umbiegungsstelle der Columnae fornicis und in den ventrolateralen Teilen des Hypothalamus zahlreiche Reizpunkte gefunden, von denen man ohne motorische Erregung des Tieres Pupillenerweiterung, Blutdrucksteigerung, Atemveränderungen (meist Tachypnoe mit Vertiefung der Amplituden) und Blasenkontraktion bekommt.

Es ist nun bemerkenswert, daß Leiter und Grinker[14] sowie Massermann[15] fanden, daß diese Reizwirkungen durch Barbitursäureabkömmlinge stark beeinträchtigt werden. E. P. Pick[16] hat ja stets auf einen Angriffspunkt der Barbitursäurederivate am Hypothalamus hingewiesen und diese Ansicht wurde seinerzeit auf seine Anregung hin von Feitelberg und Lampl[17] durch Vergleichsthermometrie zwischen Hirnstamm und Hirnrinde einerseits und dem Karotisblut anderseits auch direkt gestützt.

Wir haben nun in Versuchen mit Kaindl an 8 nichtnarkosierten Hunden, denen beide Karotiden in eine Hautschlinge vorgelagert worden waren und bei denen der Blutdruck durch Punktion der Art. femoralis in Lokalanästhesie (ohne Suprarenin!) gemessen wurde, die zentrale Wirkung von verschiedenen Pharmaka beobachtet. Bei Injektion von 100 bis 200 µg Nikotintartrat in den klaren Liquor nach Punktion der Cysterna cerebellomedullaris, bekommt man unter heftiger Tachypnoe einen steilen Anstieg des Blutdruckes, der nach etwa 40 Sekunden sein Maximum erreicht und dann einen steilen Abfall des Blutdruckes unter die Norm, wobei Atemstillstand eintritt, dann kehrt der Druck zur Norm zurück. Klemmt man sofort nach dem Erreichen des Druckmechanismus beide Karotiden ab, dann setzt sich ein pressorischer Effekt von etwas übernormalem Ausmaß auf. Während des sekundären Abfalles sind die pressorischen Reflexe manchmal völlig aufgehoben und nur die eintretende Tachykardie läßt noch den Einfluß der Karotidenabklemmung erkennen. Bei diesem Befund war zunächst an eine primäre zentrale Erregung und sekundäre Lähmung vasokonstriktorischer Ganglienzellen zu denken. Daß es sich überhaupt um eine zentrale Wirkung und nicht um einen Uebertritt von Nikotin in die allgemeine Zirkulation handelt, erkennt man an dem sofortigen Eintritt der Wirkung und auch daran, daß bei intravenöser Injektion von Nikotin nie eine tiefe sekundäre Blutdrucksenkung stattfindet.

Es war aber auch möglich, daß durch Nikotin zentral sowohl vasokonstriktorische als auch vasodilatatorische Ganglienzellen erregt werden und zuerst jene, später diese überwiegen. Daß dies tatsächlich der Fall ist und daß Nikotin zentral in den angewendeten Dosen keine lähmende Wirkung auf Vasokonstriktoren ausübt, konnten wir durch folgenden Versuch beweisen: Wurde gleichzeitig mit der intrazisternalen Nikotininjektion eine intravenöse Dauerinfusion von Adrenalin eingeleitet, welche den sekundären Druckabfall gerade verhinderte und den Blutdruck dauernd auf der durch die Nikotinwirkung bedingten Höhe hielt, dann waren auch nach Nikotin die pressorischen „Reflexe" von normalem Ausmaß. Dieser Befund zeigt, daß wir bei dem bekannten Bild des „Umschlagens" einer zentralen Vasomotorenwirkung in „Lähmung" nicht immer an eine Erschöpfung und schließlich Ausschaltung vasokonstriktorischer Zentren denken dürfen, sondern daß ein zentral erregender Stoff eben auch Vasodilatatoren erregen kann.

Bemerkenswert ist es nun ferner, daß, wenn der Blutdruck nach einer Adrenalininfusion abfällt, sich die pressorischen Karotissinuseffekte ebenfalls nicht durchsetzen können. Auch hier ist nicht an eine Lähmung der Vasokonstriktoren zu denken, vielmehr wird während der Adrenalininfusion vom Karotissinus aus der nervöse Vasokonstriktorentonus stark gehemmt und der Vagus sowie die Vasodilatatoren werden maximal innerviert. Wenn nun der Druck langsam sinkt, tritt die Gegenregulation nicht sofort ein, vielmehr überwiegt zunächst selbst beim Abklemmen der Karotiden noch der Vasodilatatorentonus. Diese Erfahrungen sind für den Chirurgen bei Exstirpation eines Phäochromocytoms von Bedeutung: Nach Entfernung des Tumors kann der Druck gefährlich absinken, zumal jetzt die „reflektorische" Ausschüttung von Adrenalin bei Druckabfall fehlt. Nur eine allmählich abklingende Adrenalindauerinfusion kann den Kollaps verhindern.

Wir untersuchten nun auch die zentralen Wirkungen des Azetylcholins, dessen „nikotinartig" erregende Wirkungen auf periphere Ganglienzellen ja bekannt sind. Bei dieser Substanz waren intrazisternal erst große Dosen wirksam. Dies ist jedoch kaum zu verwundern, weil ja beim Eindringen in die Gehirnsubstanz dieser Stoff durch die Cholinesterase rasch zerstört werden muß, während der Liquor arm an diesem Ferment ist. Unmittelbar nach Injektion von 0·5 bis 1 mg Azetylcholin in die Zisterne eines nichtnarkotisierten Hundes traten eine mächtige Atemerregung und plötzliche Blutdrucksteigerung auf. Dieser Umstand zeigt sehr schön, daß hier keine Spur des Stoffes in die periphere Zirkulation gelangt sein konnte, wo ja Azetylcholin sofort tiefe Blutdrucksenkung und Bradykardie verursacht hätte. Der Blutdruck blieb in diesem Fall bis zu 20 Minuten erhöht und dabei war eine dauernde Vertiefung und Beschleunigung der Atmung vorhanden. Merkwürdigerweise fehlte die nach Nikotin auftretende sekundäre Senkung des Blutdruckes unter die Norm hier vollkommen. Die Karotissinusreflexe bei Abklemmen beider Gefäße waren zu Anfang der Azetylcholinwirkung ein wenig abgeschwächt, im weiteren Verlauf jedoch durchaus von normaler Höhe. Azetylcholin kann demnach als ein kräftiges zentrales Reizmittel auf „Vasomotorenzentren" angesehen werden.

Dies gilt jedoch interessanterweise für Strychnin keineswegs: Selbst in Dosen intrazisternal gegeben, die bei dem wachen Tier leichte Muskelzuckungen hervorruft, steigerte es den Blutdruck gar nicht. Die pressorischen Wirkungen nach Karotisabklemmung waren nur leicht verstärkt. Dieser Befund ist bei der unbestreitbaren Wirkung des Strychnins als Kreislaufanaleptikum erstaunlich: Wir müssen jedoch bedenken, daß wir in unseren Versuchen nicht vom Zustand des Kollapses ausgegangen sind, wo sich die verstärkende Wirkung auf pressorische Karotissinuswirkungen vielleicht viel deutlicher auswirkt. Eine direkt erregende Wirkung auf

vegetative Zentren haben wir jedoch, wie gesagt, nie gesehen.

Die beschriebenen Versuche zeigen, daß, solange durch Erregung von Vasomotorenzentren der mittlere arterielle Druck gesteigert wird, die pressorische Reserve jedenfalls nicht völlig aufgebraucht wird, sondern daß Drucksenkung im Karotissinus unter solchen Bedingungen den Druck noch weiter steigern kann. Allerdings zeigen die Verhältnisse nach Nikotininjektion auch, daß es nicht immer gelingt, elektiv nur vasokonstriktorische Zentren zu erregen, und daß bei Erregung vasodilatatorischer Elemente die reflektorische Druckregulation versagen kann. Eine solche Injektion zu therapeutischen Zwecken muß daher wohl überlegt werden. Dennoch sind derartige Experimente etwas unbefriedigend, weil es nicht möglich ist, den Ort der Einwirkung festzulegen. Vielmehr weiß man aus Injektionsversuchen mit Tusche in den Liquorraum der Zisterne, daß das injizierte Material sich weit verbreitet: Vorwiegend geschieht diese Ausbreitung an der Schädelbasis, es kann jedoch manchmal sogar Tusche im dritten Ventrikel gefunden werden, obwohl ja ein Liquorstrom aus dem Ventrikel herausführt.

Um die wesentliche Frage zu entscheiden, ob hypothalamische Kreislaufzentren an der pressorischen Wirkung des Karotissinus beteiligt sind, habe ich daher mit Herrn Dr. Kaindl an 6 Hunden direkte Reizversuche durchgeführt. Da uns kein stereotaxisches Instrument zur Verfügung stand, wurde stets getrachtet, die Elektroden in die leicht anzielbare Gegend unmittelbar hinter und über dem Chiasma fasc. opt. einzustechen. Zu diesem Zwecke wurden von jedem Tier je eine sagittale und eine dorso-ventrale Röntgenaufnahme des Schädels angefertigt und die Entfernung unter Berücksichtigung der Verkleinerung ausgemessen.* Hierauf wurden den Tieren in Chloralosenarkose 3 oder 4 Elektroden eingeführt, deren Sitz röntgenologisch kontrolliert wurde. Die Elektroden bestanden aus 0·4 mm dickem V_2A-Stahl, der zur Isolierung bis auf die etwa 1 mm lange blanke Spitze mit Lack überzogen war. Wenn die Tiere aus der Narkose erwacht waren und normales Verhalten zeigten, konnten Reizversuche ohne Narkose durchgeführt werden. Die Reizung erfolgte mit definierten Stromstößen mit exponentiellem Anstieg und Abfall mit einer Frequenz von 156 Minuten. Die Elektrodenspitzen lagen in dem angegebenen Gebiet im Abstand von 2 bis 3 mm. Daß Stromschleifen bei den von uns verwendeten Reizstärken keine Rolle spielten, geht daraus hervor, daß bei jedem Tier nur bestimmte Kombinationen von Reizpunkten Wirkungen auf Kreislauf und Atmung auslösen konnten, während gleich weit entfernte Elektroden an anderer Stelle selbst bei Verwendung der höchsten Reizstärken keinerlei Wirkung ergaben. Wir können allgemein aussagen, daß bei jedem Hund Reizpunkte in der Gegend, die ungefähr dem N. supraopticus entspricht, gefunden werden konnten, bei deren Reizung Pupillenerweiterung, Blutdrucksteigerung und Vertiefung und Beschleunigung der Atmung eintrat. Es muß bemerkt werden, daß die Tiere dabei völlig ruhig und ohne Bewegung in Seitenlage auf dem Tisch lagen. In zwei Fällen wurde bei Reizung Harnentleerung beobachtet. Bei allen Tieren wurde nach dem Tode (4 bis 12 Tage) der anatomische Sitz der Elektrodenspitze festgelegt, eine histologische Kontrolle erfolgte nicht.

Wurde nun ein Paar von Reizpunkten, welche Wirkungen auf den Blutdruck gezeigt hatten, unterschwellig gereizt (etwa mit Stromstärken von 0·5 mAmp.), so blieb der Druck völlig normal und auch die elektrokardiographisch kontrollierte Herzfrequenz zeigte keinerlei Aenderung. Wenn aber während einer derartigen Reizung beide Karotiden abgeklemmt wurden, dann erfolgte eine weit stärkere pressorische Wirkung als ohne Reizung. Dieser Befund, der an allen Tieren erhoben werden konnte, zeigt eindeutig, daß der zentrale Erregungszustand im Hypothalamus von großer Bedeutung für das Zustandekommen und das Ausmaß der „pressorischen Reflexe" sein muß. Auch die Herzfrequenzsteigerung war um etwa 10 Schläge pro Minute stärker als vor der Hypothalamusreizung. Also selbst dann, wenn die reflektorische Dauerhemmung des Sympathicus, welche vom Karotissinus ausgeht, durch zentrale Erregung sympathischer Vasokonstriktoren noch nicht durchbrochen wird, kann der Einfluß des zentralen Erregungszustandes auf die reflektorische Regulation des Blutdruckes nachgewiesen werden.

Dies scheint mir deshalb von einer gewissen Bedeutung zu sein, weil in der Frage des essentiellen Hochdruckes allen denen, welche eine zentrale Genese dieser Krankheit und eine Beteiligung des Zwischenhirns daran annehmen, immer entgegengehalten werden kann, daß man eigentlich niemals bei nachweisbaren Erkrankungen des Zwischenhirns Hochdruck als führendes Symptom gesehen hat. Auch Gagel[18] erwähnt in einem neueren Ueberblick über „Dieencephalosen" den Hochdruck nicht. Dies ist aber gar nicht zu erwarten, solange die reflektorische Hemmung des Vasomotorentonus, die dauernd vom Karotissinus und vom Aortenbogen ausgeht, den hypothalamischen Erregungszustand voll auskompensieren kann. Es wurde auch bereits früher erwähnt, daß man beim menschlichen Hochdruck die depressorischen Reflexe vom Karotissinus nicht vermindert, ja sogar gelegentlich verstärkt findet. Es gelingt beim Menschen wohl sehr schwer, pressorische Wirkungen bei Senkung des Druckes im Karotissinus direkt zu beobachten, und es ist daher schwer zu sagen, ob sie beim essentiellen Hochdruck gesteigert sind.

Beim experimentellen Hochdruck, den man durch Einengung beider Nierenarterien durch Silberklammern nach Goldblatt erzeugen kann, fanden wir in Uebereinstimmung mit C. Heymans[19] an unseren nichtnarkotisierten Doppelschlingenhunden eine deutliche Erhöhung der pressorischen Wirkung beim Abklemmen beider Karotiden, obwohl die N. depressores erhalten waren.

Freilich ist es gerade beim Goldblatt-Hochdruck außerordentlich schwierig, anzugeben, ob eine Veränderung der Kreislaufzentren stattgefunden hat, oder ob vielmehr durch aus der Niere freiwerdende Stoffe vom Typus des Hypertensins die Ansprechbarkeit der peripheren Gefäße sich verändert hat. Da unsere Versuche stets wenige Wochen nach Erzeugung des Hochdruckes vorgenommen wurden, wäre das Kreisen solcher Stoffe immerhin möglich.

Dagegen sind für die Frage des zentrogenen Hochdruckes gewisse Beobachtungen interessant, die W. Raab[20] und andere anstellen konnten: Es werden nämlich nach Schädeltraumen gelegentlich anfallsweise Hypertonie und Tachykardie gefunden, die durch Monate bestehen können. Hier mag zeitweise der vagale Hemmechanismus durchbrochen werden. Da jedoch solche Fälle nicht autoptisch untersucht wurden, läßt sich durchaus nicht sagen, ob die genannten Anfälle wirklich vom Hypothalamus ausgehen.

Wenn in unseren Versuchen hypothalamische Reizpunkte mit Kreislaufwirkung überschwellig gereizt wurden, dann traten in jedem Fall eine deutliche Blutdrucksteigerung, Herzbeschleunigung und eine Vertiefung und Beschleunigung der Atmung (manchmal ausgesprochene Tachypnoe) auf. In solchen Fällen setzte sich die pressorische Wirkung der Karotidenabklemmung, der Blutdruckkurve additiv auf, etwa so wie im Beginn einer zentralen Blutdrucksteigerung durch Nikotin. Eine Abschwächung des pressorischen Effektes oder eine sekundäre Blutdrucksenkung wurde nie beobachtet. Einen Einfluß der Karotidenabklemmung auf die durch zentrale Reizung bewirkte Atemsteigerung konnten wir nicht beobachten. Wohl aber trat beim Freigeben der Karotiden unter weiterer Hypothalamusreizung gelegentlich kurz dauernde Apnoe ein, so wie sie F. und C. Heymans in ihren klassischen Experimenten bei Druckerhöhung im Karotissinus beschrieben haben.

Die beschriebenen Versuche zeigen demnach, daß der Erregungszustand der hypothalamischen Kreislaufzentren für das Ausmaß der „pressorischen Reserve" von großer Bedeutung ist. Der in den Depressoren gegebene Hemmungsmecha-

* Für die Ueberlassung der Röntgenbilder und die Hilfe bei der Ausmessung bin ich Herrn Prof. Zdansky und seinen Mitarbeitern zu großem Dank verpflichtet.

nismus vermag gegenüber dem normalen Erregungszustand der sympathischen Vasokonstriktorenzentren des Hypothalamus, den Blutdruck auf normaler Höhe festzuhalten. Auch ein erhöhter zentraler Erregungszustand kann noch voll auskompensiert werden. Fällt aber der Depressorentonus aus irgend einem Grunde aus, dann enthüllt sich der latente Ueberschuß an zentraler sympathischer Erregung in einer mächtigen Steigerung der „pressorischen Reserve".

Es kann hier nicht alles diskutiert werden, was unter krankhaften Bedingungen einen solchen erhöhten „zentralen Erregungszustand" bewirken kann: Nur auf die Rolle der Kohlensäure bzw. der Atmung sei hingewiesen. Sie sehen an dem letzten hier gezeigten Bild (Demonstr.), daß bei Hypothalamusreizung der mächtige Blutdruckanstieg abzufallen beginnt, wenn eine gleichzeitige durch Reizsteigerung bedingte Tachypnoe das Zentrum akapnisch und damit unerregbar macht. In diesem Fall steigt selbst bei Oeffnung des Reizstromes, wobei die Atmung sofort auf normale Werte abfällt, der Blutdruck vorübergehend noch an, da die Erregbarkeit des Zentrums wieder zunimmt und die Reizwirkung noch etwas überdauert. Erst nach einigen Sekunden fällt dann der Druck zur Norm.

Ich habe Ihre Aufmerksamkeit auf die hier geschilderten Versuche gelenkt, weil ich glaube, daß sie gewisse Berührungspunkte mit dem Problem des sogenannten essentiellen oder „zentrogenen" Hochdruckes haben: Wir besitzen leider beim Menschen keine Untersuchungsmethode, die es erlauben würde, ein Urteil über den Erregungszustand der Kreislaufzentren abzugeben. Die Bestimmung der „pressorischen Reserve" durch Ausschalten der Depressoren wäre so eine Methode, doch ist sie nur beim Tier auszuführen.

Aber es gibt eine indirekte Methode, die bei entsprechendem Ausbau hierüber vielleicht Auskunft geben könnte: den Aderlaß. Wir haben früher gehört, daß Blutentzug beim Tier ziemlich bald die pressorische Reserve vermindert, auch dann, wenn der mittlere Blutdruck noch nicht abgefallen ist. Auch beim sogenannten roten Hochdruck sinkt ja der Blutdruck nach Aderlaß nicht erheblich ab, aber es ist eine alte Erfahrungstatsache, daß wenigstens vorübergehend sich der Zustand etwas bessert. Vielleicht ist dies durch Verminderung jener „pressorischen Reserve", d. h. durch Verminderung der von den sympathischen Zentren nach ihrer Enthemmung ausgehenden Blutdruckwirkung bedingt. Durch dosierten Aderlaß, im Verhältnis zur gesamten zirkulierenden Blutmenge könnte man vielleicht auf den Zustand der Zentren zurückschließen.

An und für sich hat man ja auch in der Anwendung sympathikolytischer oder zentral lähmender Stoffe Tests in der Hand, die z. B. vor Sympathicusoperationen viel angewendet werden, aber sie sind nicht dosierbar.

Literatur: [1] Wezler, K. und Thauer, R.: Z. exper. Med., 108 (1940): 377. — [2] Heymans, C., Boukaert, J. J. und Regniers, P.: Le Sinus Carotidien. Paris: G. Doin, 1933, S. 144. — [3] Literatur bei 2 l. c. — [4] Brücke, E. Th. v.: Z. Biol., 67 (1917): 507. — [5] Jarisch, A. und Henze, C.: Arch. exper. Path. (D.), 187 (1937): 706. — [6] Literatur bei 2 l. c., S. 94. — [7] Heymans, C. und Verstraete, J.: Arch. internat. Pharmacodynam., 76 (1948): 432. — [8] Polzer, K.: Cardiologia (Schwz), 13 (1948): 1. — [9] Heymans, C., Boukaert, J. J. und Bert, P.: C. r. Soc. biol., 112 (1933): 714. — [10] Boukaert, J. J. und Heymans, C.: J. Physiol. (Brit.,) 90 (1937): 59. — [11] Vercauteren, Et.: Arch. internat. Pharmacodynam., 42 (1932): 339. — [12] Literatur: Erg. Physiol., 41 (1939): 56. — [13] Hess, W. R.: Helvet. physiol. Acta, IV, 1947, a. a. O. — [14] Leiter, L. und Grinker, R. R.: Arch. Neur. u. Psychiatr., 31 (1934): 54. — [15] Massermann, J. H.: Arch. Neur. u. Psychiatr., 37 (1937): 617. — [16] Pick, E. P.: I. internat. Kongr. d. therap. Union in Bern, 1938, S. 225. — Derselbe: Klin. Wschr., 1937: 1481. — [17] Feitelberg, S. und Lampl, H.: Arch. internat. Pharmacodynam., 61 (1939): 255. — [18] Gagel, O.: Klin. Wschr., 1948. — [19] Heymans, C., Bouckaert, J. J. und Elaut, L.: J. of the Physiol., 1937, 89, 3 P. — [20] Raab, W.: Amer. Heart J., 37 (1949): 237.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Graz (Vorstand: Prof. H. F. Häusler)

Ueber die Wirkung von Pharmaka auf Fermentprozesse

Von **H. F. Häusler**

Seit in den biologischen Wissenschaften, zu denen auch die Pharmakologie gehört, über bloße Spekulationen hinaus und über das reine Sammeln von Beobachtungsmaterial durch gerichtete Experimente klare Fragen an die Natur gestellt worden sind, beginnt der außerordentliche Aufschwung in unserem Fach und in den verwandten Gebieten, zu dessen Bahnbrechern Hans Horst Meyer gehört hat. Ihm und seiner Schule ist nicht nur eine Fülle neuer Tatsachen zu verdanken, sondern auch deren Verknüpfung durch das Auffinden von Zusammenhängen, welche nicht nur unsere Naturerkenntnis bereichert haben, sondern über das Theoretische hinaus auch für die klinische Medizin von größter Bedeutung geworden sind. Man denke beispielsweise nur an die berühmten Narkosestudien des Altmeisters selbst oder an die kaum übersehbare Fülle von Ergebnissen, zu welchen die Entdeckung der chemischen Uebertragung der Nervreizwirkung durch O. Loewi geführt hat, bzw. an die Bedeutung der von E. P. Pick aufgeklärten Lebervenensperre für das Kreislaufgeschehen und an seine Immunitätsstudien, um nur zwei der hervorragendsten Vertreter der zweiten Generation dieser österreichischen Schule zu nennen. Aber bereits eine solche kurze Erwähnung läßt für den mit der Materie Vertrauten — und dazu gehört infolge der aus diesen Forschungen abgeleiteten, bereits klassisch gewordenen Anschauungen die gegenwärtig tätige Aerzteschaft — sofort weitere Erkenntnisse aufscheinen, z. B. daß die Pharmakologie ihre seinerzeitigen Grenzen längst bis in die Bezirke der Physiologie einerseits und der Pathologie anderseits erweitert hat, so daß auch in dieser Hinsicht das Wort Claude Bernards zu Recht besteht, daß die Natur eine Einheit ist, während die Grenzen innerhalb des Naturgeschehens vom Menschen aufgerichtet werden, ferner daß die in ihren Teilfächern immer mehr verzahnte „theoretische Medizin" eine nicht mehr zu missende Basis für die klinischen Fächer darstellt, last not least aber auch folgendes: Gewiß werden Experimente am ganzen Tier für die Erforschung der Zusammenhänge immer wichtig bleiben und auch in Zukunft die anders nicht zu erreichende Ganzheitbetrachtung ermöglichen, aber daneben wird immer mehr die Tendenz sichtbar, aus diesen Ergebnissen zur Grundlagenforschung, zu einer „allgemeinen" Pharmakologie zu kommen, welche letzten Endes für unser Fach als Lehre vom Ablauf der Lebensfunktionen unter dem Einfluß der Pharmaka in physikalisch-chemische Fragestellungen ausläuft, und zwar nicht nur zur Erklärung des Wirkungsmechanismus, d. h. der Art und Weise, wie die Wirkungen der Pharmaka zustande kommen, sondern auch als heuristisches Prinzip, auf Grund dessen neue Tatsachen und Gesetze resultieren, die dann im weiteren Verlauf sehr oft auch praktische Bedeutung gewonnen haben und gewinnen werden. Diese Grundlagenforschung bedeutet den „Abstieg" in die Welt der kleinsten Dimensionen, von der Größenordnung der Zelle bis zu deren Bausteinen, und mit Recht ist ein großer, wenn nicht der größte Teil der zukünftigen Entwicklung unseres Faches, der „Mikropharmakologie", prophezeit worden. Neben vielen anderen Problemen, wie denen der Diffusion, der Permeabilität, der Adsorption usw., spielt bereits jetzt die Erforschung der Wirkung von Pharmaka auf Fermentsysteme eine große Rolle, die nicht nur mit dem Leben der Zelle innig verknüpft sind, sondern in geregelter Zusammenarbeit mit den Substraten das Zellgeschehen überhaupt ausmachen. So haben sich einerseits die Fermentchemie und die Erforschung des intermediären Stoffwechsels schon längst vieler Pharmaka bedient, man denke nur an Kohlenmonoxyd, die Blausäure, die Halogenessigsäuren usw., anderseits hat die Analyse physiologischer, pharmakologischer und pathologischer Geschehnisse

immer wieder zu den Fermenten geführt, wofür die Hemmungswirkung des Physostigmins auf Cholinesterase ein bekanntes Beispiel ist, oder um ein sofort für die praktische Medizin wichtig gewordenes Forschungsergebnis anzuführen, die Antidotwirkung des BAL (British-Anti-Lewisite, 2:3-dimerkaptopropanol) gegen Arsen- und Quecksilbervergiftungen, indem es vermöge seiner Sulfhydrilgruppen die SH-Gruppe der Eiweißkomponente von Fermenten vor der Inaktivierung durch Arsen usw. schützt, oder um die noch viel diskutierte und ebenfalls im folgenden, weil sich hierbei allgemeine Gesichtspunkte ableiten lassen, zu besprechende Wirkung der Antimalariamittel auf Fermente. Deshalb mag es berechtigt erscheinen, das Fermentgeschehen einmal vom pharmakologischen Standpunkt aus zu betrachten, wobei es sich freilich im Rahmen dieses Aufsatzes nur um Hinweise handeln kann, und viele wichtige Gebiete, wie die Fermentspezifität, die Fermentkinetik, die auch in der Fermentchemie immer bedeutsamer werdenden Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung u. v. a. m. überhaupt nicht einmal gestreift werden können.

Hierher gehörende Wirkungen von Pharmaka fielen bereits auf, als die Geschichte der Fermentchemie in den Dreißigerjahren des vorigen Jahrhunderts — verbunden mit den Namen der großen Chemiker Berzelius, Liebig, Wöhler — begann. Bekannt ist die erregte Diskussion zwischen Liebig, der die Hefe für eine den anorganischen Katalysatoren vergleichbare Substanz ansah, die durch Einwirkung des Luftsauerstoffes auf anorganische stickstoffhaltige Körper in gärfähigen Flüssigkeiten entsteht, und Pasteur,[1] der zwar noch eine rein vitalistische Anschauung vertrat, aber die Annahme der Spontanentstehung von Mikroorganismen endgültig widerlegte. Zur selben Zeit (1860) hatte bereits Berthelot[2] die Anschauung vertreten, daß das wirksame Prinzip der Hefe auch in deren Mazerationssaft gefunden werden könne, woraus sich zwangsläufig ergab, daß nicht die Zelle selbst der „Katalysator" ist, sondern diesen, nämlich die Fermente, produziert, und seit Buchners[3] bekannter Veröffentlichung über die „Alkoholische Gärung ohne Hefezellen", in der er die Darstellung eines zellfreien Hefepreßsaftes beschrieb, der Zucker vergären konnte, ist darüber kein Zweifel mehr. Damit war um die Jahrhundertwende die Grundlage für die mit den später entwickelten Methoden gelungene Reindarstellung der verschiedensten Fermente gegeben, besonders nachdem Harden und Young[4] gezeigt hatten, daß das von Buchner in Lösung erhaltene, wirksame Fermentprinzip, die von ihm sogenannte Zymase, aus einer thermolabilen Eiweißkomponente und einem thermostabilen dialysierbaren Anteil bestand, den sie Cozymase nannten, das später sogenannte Coenzym I, welches Euler und Schlenk[5] vor dem zweiten Weltkrieg als Diphosphopyridinnucleotid erkannt haben. Parallel mit dieser an einzelnen Marksteinen aufgezeigten Entstehung und Entwicklung der Fermentchemie geht die Erforschung der Wirkung von Pharmaka auf Fermente: In den Siebzigerjahren des vorigen Jahrhunderts haben fast gleichzeitig in ihren Untersuchungen über „ungeformte Fermente" Nasse[6] die Wirkung von Koffein, Chinin, Strychnin und anderen Alkaloiden auf Verdauungsfermente und auf die Zuckerinversion durch Hefe und Hüfner[7] in dem Bestreben, tierische fermenthaltige Sekrete keimfrei zu halten, gefunden, daß fast alle von ihm verwendeten Desinfizientia nicht nur die Mikroorganismen abtöteten, sondern auch die Fermentwirkungen beeinträchtigen. Erst Duclaux[8] erkannte — wiederum um die Jahrhundertwende —, daß nicht alle Fermentgifte Antiseptika sind und umgekehrt, und eröffnete damit auch auf diesem Gebiet die moderne quantitative Forschung, die mit dem Namen Ehrlich, als dem Begründer der Chemotherapie — dieses Wort im allgemeinen und im heute gebräuchlichen besonderen Sinne verstanden —, verknüpft ist. Wenn er auch bei der Aufstellung des Begriffes „Chemorezeptoren" nicht daran gedacht hat, diese selbst mit den Zellfermenten in Zusammenhang zu bringen, so hat beispielsweise sein Mitarbeiter Hata[9] „über die Sublimathemmung und die Reaktivierung der Fermentwirkungen" gearbeitet und damit den Anstoß zu einer Arbeitsrichtung gegeben, in welcher Namen wie Keilin, Meyerhof, Michaelis, Rona, Warburg weltbekannt geworden sind. Während bis dahin die Pharmaka den Fermenten gegenüber einen Vorsprung hatten, indem letztere noch nicht frei von Verunreinigungen vorlagen, hat seither die Zahl der identifizierten Fermente und ihre Darstellung in reinster Form so sehr zugenommen, daß in der nächsten Zukunft von der Erforschung des Aufeinanderwirkens von reinen Fermenten auf reine Substrate und dessen Aenderung durch hinzugefügte Pharmaka viele neue Ergebnisse einwandfreier quantitativer Art zu erwarten sind. Dann werden sich viele heute noch unklare Beziehungen von selbst lösen, die bisher beispielsweise noch darin bestehen, daß meistens das Pharmakon nicht auf ein Ferment wirkt, so daß man oft nicht in der Lage ist, die im betreffenden intermediären Stoffwechselgeschehen, sei es beim Wirt, sei es beim Parasiten, um bloß auf die Wichtigkeit dieses Gebietes auf die Chemotherapie hinzuweisen, nicht nur mengenmäßig, sondern auch zeitlich bedeutsamste Aenderung von Fermentreaktionen durch Pharmaka zu erkennen, etwa nach dem bekannten Vergleich, daß das langsamste Schiff die Geschwindigkeit eines Geleitzuges bestimmt.

Man kann — grob gesprochen — spezifische und unspezifische Wirkungen von Pharmaka auf Fermente unterscheiden. Die letzteren, etwa gegeben durch Aenderungen der Wasserstoffionenkonzentration oder der Temperatur des Milieus, durch Einwirkung elektromagnetischer Schwingungen verschiedener Wellenlängen usw., sollen hier außer Betracht bleiben, obgleich sie in ganz besonderem Maße geeignet sind, die Fermentwirkungen und deren Aenderungen durch Pharmaka mindestens im modifizierenden Sinne zu beeinflussen: So hat beispielsweise auf dem Gebiete der Desinfektionsmittel die Vernachlässigung der „Bedingung" pH einen großen Teil früherer Untersuchungen nahezu wertlos gemacht, und es war das Verdienst der Ronaschen Schule zu Beginn der Zwanzigerjahre, die Kontrolle des pH-Wertes zu einer conditio sine qua non gemacht zu haben. Doch sind die Grenzen zwischen spezifischen und unspezifischen Wirkungen schwankend, manche rechnen zu den letzteren beispielsweise die bereits erwähnten und weiter unten als „spezifisch" abgehandelten Wirkungen von Metallen auf die SH-Gruppen der Eiweißkomponente von Fermenten. Man wird sich hier auch erinnern, daß, abgesehen davon, daß der Bereich dessen, was man unter „Pharmaka" versteht, überhaupt nicht weit genug auf physikalische, physikalisch-chemische und chemische Einwirkungen ausgedehnt werden muß, der Begriff „Pharmakon" selbst, worunter bekanntlich die Griechen sowohl Gift als auch Heilmittel verstanden haben, eher ein quantitativer als ein qualitativer Begriff ist, und daß man bei der Wahl der Adjektiva „körpereigen" und „körperfremd" der hinsichtlich des letzteren stark einschränkenden Tatsache Rechnung tragen muß, daß inzwischen viele Substanzen in biologischem Material gefunden worden sind, die man lange als körperfremd anzusprechen gewohnt war, z. B. Alkohol, H_2O_2 oder bis vor kurzem die Zyanate, deren physiologische Bedeutung von Schütz[10] herausgestellt worden ist.

Hier mag es vielleicht auch am Platze sein, hinsichtlich der später gebrauchten Nomenklatur einen kurzen Absatz einzuschalten: Es wurde bereits erwähnt, daß Harden und Young[4] bei der Analyse des „Buchner-Saftes" und der in ihm enthaltenen Zymase Grundlegendes über die Natur der Fermente gefunden haben. Bei sämtlichen bekannten Fermenten besteht die thermolabile Komponente aus Proteinen, die sich ebenso wie das gewöhnliche hochmolekulare Eiweiß aus Polypeptidketten mit Aminosäuren als Bausteinen zusammensetzen. Bei Fermenten sind an dieses Eiweiß Gruppen gebunden, die nicht aus Aminosäuren nach dem Peptidschema aufgebaut und im Verhältnis zum Eiweiß als niedermolekular zu bezeichnen sind. Ist diese Bindung genügend fest bzw. relativ dauerhaft wie beispielsweise bei der Katalyse, deren Funktion in der Zerlegung von H_2O_2 besteht, so daß man die erwähnte Gruppe als Teil des Fermentmoleküls ansehen kann, nennt man sie eine „prosthetische" Gruppe, welche, mit der Proteinkomponente verbunden, das Ferment als Proteid auffassen läßt. Wenn diese Bindung reversibel bzw. temporär ist, so daß in der Lösung das Ferment und die erwähnte Gruppe größtenteils sogar in freiem Zustand existieren, spricht man von einem „Co-Ferment", wie das bei der Buchnerschen Zymase der Fall ist, welche, als Gesamtkomplex („Holoferment") betrachtet, auch als Holozymase bezeichnet worden ist und aus dem „Apoferment" = Apozymase, einer Dehydrogenase, und dem „Co-Ferment" = Cozymase, dem Coenzym I (Diphosphopyridinnucleotid) besteht. Der Unterschied in der Definition zwischen prosthetischer Gruppe und Co-Ferment ist demnach ebenfalls weniger ein Qualitäts- denn ein Quantitätsbegriff, und zwar hinsichtlich der Affinität zwischen den Partnern: Es macht nicht viel aus, ob wir das Coenzym I als vorübergehende prosthetische Gruppe der Milchsäure-Dehydrogenase bezeichnen oder das Eisen-Porphyrinsystem als permanentes bzw. fest eingebautes Co-Ferment der Katalase, ähnlich wie im Hämoglobin der nichteiweißhaltige Teil mit dem Eiweißanteil fest verbunden ist. Wie fließend auch hier die Uebergänge sind, mag am Beispiel des Sehpurpurs, des Rhodopsins, „aufscheinen", dessen bekanntlich mit dem Vitamin A verwandte „prosthetische Gruppe" im wahren


TROPON


Expectal-
Tropfen
TROPON
EXPECTAL-
TROPFEN


Expectal
Expectal
Gegen Erkr
der Atmung
wie Husten,
Katarrh, Keu
TROPON
EXPECTAL

Sinne des Wortes das Licht scheut, indem sie sich mit ihrem Protein nur im Dunkeln vereint, um bei Lichteinfall wieder abgetrennt zu werden.

Es gibt eine ganze Reihe von Fermenten, welche die gleiche prosthetische Gruppe bzw. das gleiche Co-Ferment haben, so daß die Spezifität der von solchen Fermenten katalysierten Reaktionen, also die Spezifität des Fermentes auf die besondere Konfiguration von dessen Eiweißkomponente zurückgeführt werden muß.

Mit solchen Einschränkungen, die zu der im Rahmen dieses Aufsatzes ohnedies beschränkten Auswahl kommen, kann man die „spezifischen" Wirkungen, von denen im nachfolgenden die Rede sein soll, etwa in die folgenden mit einzelnen Beispielen belegten Gruppen teilen, wobei man sich bewußt bleiben muß, daß die Grenzen unscharf sind, wie überhaupt jedes Schematisieren, wenn es auch noch so notwendig ist, prinzipiell anfechtbar erscheinen muß:

I. Wirkung auf prosthetische Gruppen:

1. „Komplexbildung" beispielsweise durch Fluoride mit magnesiumhaltigen Fermenten, z. B. der Enolase, wodurch es zur Anhäufung von deren Substrat, der 2-Phosphoglyzerinsäure, kommt. Hierher gehören ferner die bekannten Fermentwirkungen der Blausäure und des Kohlenmonoxyds.

2. Verdrängung durch „Rivalen", z. B. bei der Hemmung der Carboxylase, welche die anaerobe Abtrennung von CO_2 aus Brenztraubensäure (Dekarboxylierung) und damit die Bildung von Azetaldehyd katalysiert, durch Thiazolpyrophosphat, welches an die Stelle der wegen ihrer Beziehungen zum Vitamin B_1 wichtigen Cocarboxylase (Diphosphoaneurin) treten kann. In vielen Fällen des bereits sehr umfangreich gewordenen Bereiches der „Antimetabolites",[11,12,13,14] der Stoffwechselantagonisten, handelt es sich jedenfalls um einen Wettbewerb um prosthetische Gruppen, während andere am Fermenteiweiß (s. u.) zu Verdrängungen führen. In diesem Zusammenhang mögen neue Vorstellungen interessieren, die über den Wirkungsmechanismus von Sulfonamiden entwickelt worden sind: Bekannt ist die Anschauung, daß Sulfonamide die für das Bakterienwachstum wichtige p-Aminobenzoesäure verdrängen und, da sie dieser strukturell ähnlich sind, gleichsam wie ein Wolf im Schafspelz die Stelle des „Wuchsstoffes" einnehmen können. Das gilt aber keineswegs für alle, z. B. nicht für Marfanil, das zwar ebenfalls bakteriostatisch wirkt, aber nicht direkt durch p-Aminobenzoesäure antagonisiert wird. Neben verschiedenen anderen Erklärungsversuchen stützt sich ein verhältnismäßig einfacher auf den Befund,[15] daß das Wachstum mancher Mikroorganismen der Folsäuresynthese bedarf und daß diese durch Sulfonamide gehemmt wird;[16] denn die Folsäure als Pteroylglutaminsäure baut sich aus einer oder mehreren Glutaminsäuren[17] und dem Pteroylrest auf, der sich durch das Zusammentreten von Pteroin und p-Aminobenzoesäure bildet.

II. Wirkung auf die Eiweißkomponente der Fermente:

1. „Blockade" von im Eiweiß funktionell wichtigen Teilen, wobei besonders auf die Bedeutung der Sulfhydrilgruppen hingewiesen sei, von denen bereits oben die Rede war. Sie können von „Sulfhydrilreagentien" besetzt und damit ausgeschaltet werden, zu denen in erster Linie Schwermetalle gehören, von denen als therapeutisch wichtigste Antimon, Arsen, Quecksilber, Wismut genannt seien, wobei diese Merkaptidbildung durch BAL (s. o.) gesprengt werden kann, dann irreversibel durch alkylierende Mittel, wie Jod- und Bromazetat, die früher als der Test für „SH-Fermente" verwendet wurden, und schließlich noch milde Oxydantien, wie Ferrizyanide, Jod, Disulfide, wie das Cystin usw., wobei es unter besonderen Kautelen gelingt, bloß einzelne SH-Gruppen zu blockieren und damit deren Spezifität zu untersuchen — in der Urease hat man auf diese Weise drei Arten von Sulfhydrilgruppen gefunden.[18]

2. Verdrängung aus der Fermenteiweißkomponente, wobei hier bloß auf die (im engeren Sinne pharmakologisch) wichtige Hemmung der Cholinesterase durch Physostigmin hingewiesen sei, wodurch die Verseifung des Azetylcholins unterbleibt und beispielsweise die Wirkung einer Vagusreizung vertieft und verlängert wird, und die Hemmung der Aminooxydase durch Ephedrin auf der Gegenseite der Peripherie des vegetativen Nervensystems.

In dieses Schema werden sich wohl ziemlich alle Möglichkeiten eingliedern lassen, wenn man noch entsprechende Unterabteilungen schafft bzw. andere Einteilungsprinzipien einbaut, z. B. „Förderung — Hemmung", „Reversibilität — Irreversibilität" usw., und man vergleiche diesbezüglich, um nur auf einiges aus unserem engeren Fach hinzuweisen, die Fülle von Beispielen, wie sie etwa Green[19] in einer buchmäßig zusammengefaßten leicht lesbaren Serie von Artikeln verschiedener Autoren bringt, oder bereits zitierte Sammelwerke, wie das jüngst erschienene Buch des Ehepaares Work[14] und die Monographie von Roblin,[13] wobei die grundlegenden Betrachtungen Clarks[20,21] auch heute noch ihre volle Geltung haben.

Es muß ferner noch darauf hingewiesen werden, daß in den Kreis unserer Betrachtungen eigentlich auch Veränderungen einbezogen werden müßten, welche am Substrat gesetzt werden. Denn abgesehen davon, daß Pharmaka auch am Substrat angreifen und dieses von Grund aus beeinflussen können, gehören ja Ferment und Substrat nach dem bekannten, 1894 von Fischer[22] geprägten Wort zusammen wie Schlüssel und Schloß, indem beide aufeinander abgestimmt sind und mit ihrer zusammengehörenden Konfiguration eine Art Schablone bilden — das ist erst jüngst wiederum von Bergmann und Mitarbeiter[23] sehr schön an proteolytischen Fermenten und der optischen Isomerie ihrer Substrate gezeigt und damit das Fischersche Bild in illustrativer Weise experimentell unterbaut worden: Die Carboxypeptidase z. B. hydrolysiert synthetische Peptide nur dann, wenn die endständige Aminosäure links dreht, aber überhaupt nicht, wenn es sich um d-Aminosäuren handelt.

Zu den Modifikationen einer aus vielen Bedingungen resultierenden Wirkung, die bei der Analyse von Fermentprozessen zu berücksichtigen sind, gehört u. a. noch die Resistenz der Pharmaka gegenüber ihrer Umgebung. Denn wenn der Körper mit ihnen auch nicht qualitativ anders umgehen kann als mit den ihm auch sonst, nämlich zum Bestreiten des ständig vor sich gehenden Stoffwechselgeschehens zur Verfügung stehenden Mitteln, wie Oxydationen, Reduktionen, Spaltungen, Synthesen usw., so kommt es doch außer auf die Frage der Einfuhr und Ausfuhr des Pharmakons in erster Linie auf sein durch die Resistenz gegenüber der Umgebung gegebenes Schicksal im Organismus an. So ist das Doryl (Carbaminoylcholin) gegenüber dem fermentativen Abbau resistenter als der so leicht verseifbare Ester Azetylcholin und hat deswegen eine längere Wirkungsdauer. Praktisch gibt es, wenn es nicht durch massive Dosen überhaupt zur deletären Wirkung kommt, keine Irreversibilität; selbst die im großen Ausmaße in der Pharmakologie, aber auch bereits klinisch gebrauchte Substanz DFP (Diisopropylfluorophosphat), die schon in Verdünnungen von 10^{-11} molar die Cholinesterase teilweise hemmt, so daß auf eine Injektion die Aktivität der Serumcholinesterase eine Woche lang praktisch auf Null fällt, von der man also sagen könnte, daß sie, anders als das Physostigmin, die Cholinesterase „irreversibel" hemmt, verliert durch eine, wenn auch langsame Hydrolyse das Fluor und wird dadurch unwirksam.

Wenn auch die Einzelbefunde hinsichtlich der Beeinflußbarkeit des Fermentgeschehens in vitro wie in vivo von großem Wert sind und in Zukunft noch immer wichtiger sein werden, so ist ihre kritische Zusammenfassung notwendig; denn aus dem Einzelbefunde kann man nicht seine besondere Bedeutung für das Geschehen in der Zelle selbst ableiten. Dazu kommt noch, daß es sich bei dem Fermentgeschehen in den meisten Fällen, besonders unter anaeroben Bedingungen, um reversible Prozesse handelt, indem nämlich dasselbe Ferment ein und dasselbe Substrat je nach den gerade an Ort und Stelle herrschenden Verhältnissen abbauen oder aufbauen kann. Bekanntlich ist der ganze Zell-

stoffwechsel eine gekoppelte Aufeinanderfolge von Fermentreaktionen, also eine Reaktionskette; wird ein Glied derselben durch ein Pharmakon verändert, sei es im fördernden oder im hemmenden Sinne, so muß sich jede Aenderung auch nur eines einzigen Kettengliedes notwendigerweise weit über diese Einzelreaktion hinaus auswirken. Daß es nun, wie früher erwähnt, eine ganze Menge Fermente mit gewissen gemeinsamen Eigenschaften gibt, z. B. gemeinsamen Coenzymen bzw. prosthetischen Gruppen, macht die Sache noch komplizierter, da ein und dasselbe Pharmakon nicht nur ein einziges Ferment, sondern eine Gruppe verwandter Fermente beeinträchtigen kann, die alle mehr oder weniger lebenswichtig sind. Das gilt u. a. besonders für Metalle und erschwert selbstverständlich in solchen Fällen die Beurteilung ihrer Wirkungen, wozu bei den Metallen noch kommt, daß sie selbst sogar Bestandteile von Fermenten sein können, wie das oben bezüglich des Magnesiums bei der Enolase erwähnt wurde und wie das bekanntlich besonders bei Schwermetallen, wie Eisen oder Kupfer, der Fall ist, auf welch letzteres wir noch zurückkommen wollen.

Wie schwierig die Entscheidung über die tatsächliche Bedeutung der Beeinflussung von Fermentreaktionen sein kann, mag an den eingangs erwähnten Antimalariamitteln gezeigt werden, die aus den im folgenden zu erkennenden Gründen in unserer schematischen Aufstellung gar nicht aufgenommen worden sind: Um 1944 würde das Atebrin nach den Versuchen von Haas[24] über die Wirkung von Atebrin und Chinin auf isolierte Atmungsfermente unter Punkt I, 2 einzureihen gewesen sein, da es in Konzentrationen, wie sie therapeutisch im Blut zu erzielen sind, die Wirkung der Zytochromreduktase um 73% und der Dehydrogenase, welche die Oxydierung des Glukose-6-Phosphates katalysiert, um 78% hemmt; denn es „rivalisiert" mit der prosthetischen Gruppe der genannten Fermente, dem Coenzym II (Triphosphopyridinnucleotid), und diese hemmende Wirkung auf die genannten Atmungsfermente sowie auf die gesamte Zellatmung ist viel größer als beim Chinin. Nun berichtet aber Haas selbst, daß durch Atebrin auch die Zytochromreduktase, wenn auch nur um 40%, gehemmt wird, und andere Forscher[25,26,27] haben nicht nur den letzterwähnten Befund bestätigt, sondern die vom Chinin schon längst bekannte Tatsache auch auf das Atebrin und dahingehend erweitert, daß beide, und zwar in bereits therapeutischen Konzentrationen als allgemeine Fermentgifte aufzufassen sind. Diese Untersuchungen haben sich aber auch mit dem Stoffwechsel des Malariaparasiten beschäftigt, auf den es doch in erster Linie ankommt, von dem man aber noch nicht viel weiß, vor allem nichts über seinen Gehalt an Zytochromreduktase, und dabei zu folgenden Ergebnissen geführt: Bei den Parasiten wird unter Atebrin (aber auch unter Chinin und Plasmochin) die bei Glukosegegenwart zustande kommende Atmung bis zu 90% gehemmt, kann aber durch Zugabe von Adenosintriphosphorsäure (ATP) wieder in Gang gebracht werden. Wenn man dazu in Betracht zieht, daß diese an freier Energie reiche Verbindung bekanntlich außer an anderen Stellen bei der Phosphorylierung der Glukose zu Glukose-6-Phosphat, die durch das Ferment Hexokinase katalysiert wird, eine wichtige Rolle spielt, und wenn man einer der zitierten Arbeiten[27] des weiteren entnehmen kann, daß Atebrin gerade die Hexokinase unter allen am Kohlehydratstoffwechsel beteiligten Fermenten am stärksten hemmt, so drängt sich einem, besonders wenn man als allgemeine Eigenschaft aller Antimalariamittel deren Basizität in Betracht zieht, der Schluß auf, daß sich möglicherweise die basischen Antimalariamittel mit der Säure ATP verbinden, daß also der Wirkungsmechanismus auf die Parasiten in vivo gar nicht auf eine Fermentwirkung zurückzuführen sein mag.

Das vorstehende Beispiel wurde gewählt, um die Kompliziertheit der Beurteilung der „essentiellen" Wirkung eines Stoffes herauszustellen. In diesem Zusammenhang ist bereits früher auf die Metalle und im besonderen auf die sogenannten Schwermetalle hingewiesen worden, an denen uns heute nicht mehr die seit altersher bekannten „groben" Wirkungen interessieren, wie etwa beim Kupfer die Verwendung als Emetikum oder als Aetzmittel, Wirkungen, die bereits in das Gebiet der Toxikologie übergreifen, sondern ihre „Spurenwirkungen", worüber bereits sehr viele Untersuchungen vorliegen,[28,29] um so mehr als es ähnlich wie bei den Avitaminosen wohldefinierte Krankheitsbilder bei Tieren und Pflanzen gibt, die auf Metallmangel zurückgeführt werden müssen.[30] Auf das eigene besondere Interesse am Kupfer und seinen Analogen habe ich in meiner Antrittsvorlesung[31] hingewiesen und die seit 1945 wiederaufgenommenen Untersuchungen in meinem und in dem von mir seit 3 Jahren betreuten Physiologischen Institut beginnen sich somit abzurunden, daß wir nunmehr mitten in gerichteten „Mikro"-Fragestellungen stecken. Von Fermenten, die selbst Kupfer enthalten, sind etwa die Ascorbinoxydase zu nennen, welche die Oxydation von Ascorbinsäure zu Dehydroascorbinsäure katalysiert, wobei es interessant sein mag, daß Eieralbumin, dem Kupferspuren zugesetzt werden, die Ascorbinoxydase ersetzen kann, dann Phenoloxydase und Polyphenoloxydase, die ähnlich den sauerstofftransportierenden Farbstoffen des Hämozyanintypus gebaut sind. Vermutlich ist auch die Tyrosinase ein Kupferproteid, welches für einen Großteil der dunklen Pigmente von Tieren verantwortlich ist und beispielsweise bei scheckigen Meerschweinchen und Kaninchen nur in den dunklen, nicht aber in den weißen Hautpartien gefunden wird. Gegenüber diesen klaren Verhältnissen, wo das Kupfer in das Ferment eingebaut ist, ist die Fülle der Kupferzusatzwirkung auf Fermentprozesse und ihre Deutung verwirrend. Unser besonderes Interesse betrifft die Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels durch Kupferspuren,[32] wobei sich schon vor dem zweiten Weltkrieg auch eine praktische Bedeutung im Sinne einer Einsparung von Insulin ergeben hat.[33] Unsere Versuche hatten sowohl auf ein Festhalten des Glykogens (Glykogenopexie) als auch auf einen Glykogenaufbau (Glykogenie und Glykoneogenie) unter dem Einfluß minimaler Kupfermengen schließen lassen. Während beispielsweise bei den Kontrolltieren nach 24stündigem Hungern das Glykogen fast völlig verschwand, wiesen die Kupfertiere, die übrigens schon vor dem Hungern eine Glykogenanreicherung in der Leber zeigten, keinen Glykogenschwund auf. Auch Einzeller, wie Hefe, verhielten sich ähnlich, die Ermüdung bei künstlich gereizten quergestreiften Muskeln läßt sich bei Gegenwart geringer Kupfermengen — die „toxische" Kupferwirkung, nämlich eine komplette Lähmung ist bereits 1875 von Harnack[34] beschrieben worden — sogar unter Stickstoffatmosphäre weiter hinausschieben usw. Vor allem lassen die bisherigen Ergebnisse erkennen, daß es sich beim Kupfer als „Spurenelement", also in „therapeutischen" Dosen — man denke beim Kupfer auch an den „antiinfektiösen" und „antianämischen" Effekt[33] —, um keine toxischen Wirkungen handelt, sondern um einen vielleicht auch physiologisch wichtigen Wirkungsmechanismus, wie er im Kohlehydratstoffwechsel sonst nur beim Insulin oder beim NNR.-Hormon vorkommt. Im Zusammenhang mit Insulin interessiert uns — neben der Wirkung des Kupfers auf die Leberphosphatase — besonders die dieser im Fermentgeschehen des Kohlehydratstoffwechsels benachbarte Stelle der bereits oben erwähnten Hexokinase, wo das Insulin nach Cori bekanntlich eine enthemmende Wirkung hat, wenn diese auch bestimmt nicht die einzige Insulinwirkung sein kann.[35] Darüber soll neben den Einzelarbeiten gelegentlich eine zusammenfassende Darstellung gebracht werden.

Auch eine andere derzeitige Arbeitsrichtung des Institutes, nämlich die Untersuchung des synergistischen Effektes von Erdalkalien und Aldehyden auf die Muskelkontraktion, worüber bereits kurz berichtet worden ist,[31] dürfte zur Erklärung durch Beeinflussung von Fermentprozessen führen, wenn auch die Entdeckung Szent-Györgyis,[36] daß die ATP, die wir in ähnlichem Zusammenhang bereits bei den Antimalariamitteln genannt haben, direkt auf den Kontraktionsmechanismus wirkt, als Beleg dafür angeführt werden möge, wie sehr wir uns bewußt sind, daß selbstverständlich nicht alle Pharmakawirkungen „via Ferment" gehen müssen. Auch hier bedarf

es noch, worauf ja eingangs im allgemeinen hingewiesen wurde, bevor endgültige Schlüsse gezogen werden dürfen, genauer Einzelanalysen mit reinen Fermenten an reinen Substraten.

Die zum Schluß angeführten Forschungsrichtungen, davon zwei aus eigenen Arbeitsgebieten, nämlich dem Kohlehydratstoffwechsel und dem Geschehen bei der Muskelkontraktion, wurden nicht erwähnt, um sie gegenüber der großen Menge allgemeiner Probleme und besonderer Fragestellungen, die sich in der und aus der Fermentchemie ergeben haben, in den Vordergrund zu stellen, sondern nur deshalb und insoweit kurz gestreift, als sie Beispiele für die Schwierigkeiten darstellen, deren man bei der Untersuchung der Beeinflussung von Fermentprozessen durch Pharmaka auf Schritt und Tritt begegnet und den Weg weisen sollen, der bei der Fülle von verwirrenden Einzelbefunden einzig und allein zum „ruhenden Pol in der Erscheinungen Flucht“ führen kann.

Literatur: [1] Pasteur, L.: Ann. Chim. (Phys.), (3), 58 (1860): 323. — [2] Berthelot, M.: C. r. Acad. Sci. (Paris), 50 (1860): 980. — [3] Buchner, E.: Ber. dtsch. chem. Ges., 30 (1897): 117. — [4] Harden, A. und Young, W. J.: Proc. roy. Soc., Lond. (B), 78 (1906): 369. — [5] Euler, H. v. und Schlenk, F.: Hoppe-Seylers Z., 246 (1937): 64. — [6] Nasse, O.: Pflügers Arch., 11 (1875): 138. — [7] Hüfner, G.: J. prakt. Chem., 10 (1874): 1. — [8] Duclaux, E. P.: Traité de Microbiologie. Paris: Masson, 1899. — [9] Hata, S.: Biochem. Z., 17 (1909): 156. — [10] Schütz, F.: Experientia, V (1949): 133. — [11] Anderson, C. G.: Bacteriological Chemistry. Edinburgh: Livingstone, 1946. — [12] Baldwin, E.: Dynamic aspects of biochemistry. Cambridge University Press 1947. — [13] Roblin, R. O.: Metabolite Antagonists. Chem. Rev., 38 (1946): 255. — [14] Work, Th. S. und Work, E.: The basis of chemotherapy. London: Oliver & Boyd Ltd., 1948. — [15] Vgl. Pfiffner, J. J. und Hogan, A. G.: Vitamin and Hormones, 4 (1946): 1. — [16] Miller, A. K., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.), 57 (1944): 151. — [17] Pfiffner, J. J., Chalkins, D. G., Bloom, E. S. und O'Dell, B. L.: J. amer. chem. Soc., 68 (1946): 1392. — [18] Hellermann, L., Chinard, F. P. und Deitz, V. R.: J. biol. chem. (Am), 147 (1943): 443.— [19] Green, D. E.: Currents in Biochemical Research. Interscience Publ., New York 1946. — [20] Clark, A. J.: The mode of Action of Drugs on Cells. Baltimore: William & Wilkins Co., 1933. — [21] Derselbe: Heffters Hdb. exp. Pharmak., Erg.-Bd. 4. Berlin: J. Springer, 1937. — [22] Fischer, E.: Ber. dtsch. chem. Ges., 27 (1894): 2985. — [23] Vgl. Stahmann, M. A., Fruton, J. S. und Bergmann, M.: J. biol. chem. (Am.), 164 (1946): 753. — [24] Haas, E.: J. biol. chem. (Am.), 155 (1944): 321. — [25] Hellermann, L., Lindsay, A. und Bovarnick, M. R.: J. biol. chem. (Am.), 163 (1946): 553. — [26] Bovarnick, M. R., Lindsay, A. und Hellermann, L.: J. biol. chem. (Am.), 163 (1946): 523, 535. — [27] Speck, J. F. und Evans, E. A.: J. biol. chem. (Am.), 159 (1945): 71, 83. — [28] Elvehjem, C. A.: Physiol. Rev. (Am.), 15 (1935): 471. — [29] Monier-Williams, G. W.: Trace elements in food. London: Chapman & Hill, 1949. — [30] Stiles, W.: Trace elements in plants and animals. Cambridge University Press 1946. — [31] Häusler, H. F.: Wien. klin. Wschr., 1948, 60: 613. — [32] Vgl. zusammenfassende Darstellung bis 1937: Häusler, H. F.: Mitt. Ver. d. Aerzte in Stmk., 74 (1937): 38. — [33] Vgl. Schnetz, H.: Verh. Ges. Verdgskrkh., (1938): 264. — [34] Harnack, E.: Arch. exper. Path. (D.), 3 (1875): 44. — [35] Bloch, H. und Kramer, L.: J. biol. chem. (Am.), 173 (1948): 811. — [36] Szent-Györgyi, A.: Chemistry of muscular contraction. Acad. Press Publ., New York 1947.

Zur Diagnose seltener Krankheitsbilder*

Von **E. Lauda**

Mit 1 Abbildung

Wenn ich entsprechend dem Grundthema Ihrer Fortbildungstagung die Diagnostik seltener Krankheitszustände zum Gegenstand meiner Besprechung mache, so liegt die Betonung auf der Seltenheit der Bilder, denn ihre Diagnostik ist im großen und ganzen Sache der Kenntnis ihrer Symptomatik; sind die Bilder doch so typisch, wie Sie sehen werden, daß sich die Diagnose bei Kenntnis des Symptomenkomplexes von selbst ergibt. Es wird mancher von Ihnen diesem und jenem der Krankheitsbilder, welche ich heute besprechen werde, trotz ihrer Seltenheit auch schon begegnet sein; es wird nur vielen von Ihnen so ergangen sein wie mir selbst, ehe ich manchen dieser Zustände bewußt begegnete; ich ging an ihnen entweder achtlos vorüber oder ich deutete sie im Sinne einer Neurose. Bei unklaren funktionellen Zuständen, welchen ein anatomischer Befund nicht zukommt, liegt bei Unkenntnis des Symptomenkomplexes die Verlegenheitsdiagnose Neurose ja immer auf der Hand.

Ich kann allerdings meine Ausführungen mit einer Krankheit beginnen, welcher ein wohl umschriebener, klassischer anatomischer Befund zukommt. Ich hatte die Krankheit früher wenigstens bewußt nie gesehen, sie wurde mir auf meiner Reise durch die Vereinigten Staaten von Prof. Meyer, Vorstand der Medizinischen Klinik in Madison, Wisconsin, zufälligerweise gleich in drei Exemplaren im gleichen Krankenzimmer, gezeigt. Es handelt sich um die Brill-Symmersche Krankheit, die in der Literatur unter verschiedenen Namen aufscheint, wie Generalized Giant Lymphfollicel Hyperplasia, Giant Follicular Lymphoma oder großfollikuläres Lympho-Blastom. Es sind bisher ungefähr 150 Fälle dieser Krankheit bekannt geworden. Der erste wurde von Brill, Baehr und Rosenthal aus dem Mount Sinai Hospital in New York 1925 beschrieben. Die Krankheit kommt sicher auch bei uns vor; aus der Schule Hittmairs wurde vor kurzem ein Fall veröffentlicht.

Es handelt sich um eine Krankheit, die mit einem benigen verlaufenden Lymphogranulom weitgehendste Aehnlichkeit hat. Wer der Krankheit begegnete, ohne sie schon vorher gekannt zu haben, wird sie auch für ein atypisches Lymphogranulom halten. Hier wie dort kommt es zu Lymphknotenschwellungen, wobei diese meist erst lokalisiert, später generalisiert auftreten. Die einzelnen Drüsen bleiben hierbei gegeneinander gut abgrenzbar, die Lymphknotenkapsel ist nicht verändert, die Konsistenz der Drüsen ist eine elastische und entspricht einer derben markigen Schwellung. Auch die Milz und alle übrigen lymphatischen Organe nehmen an dieser meist exzessiven Hyperplasie teil, wobei diese Hyperplasie ausschließlich die Lymphfollikel betrifft. In seltenen Fällen kommt es auch zu einer Neubildung von Lymphfollikeln in Organen, die an sich Lymphfollikel nicht beherbergen, es können sich Follikel-Meta- und Hyperplasien im Knochenmark und auch in den Knochen finden, die sogar zu Spontanfrakturen führen. Ansammlungen von lymphatisch-hyperplastisch-follikulärem Gewebe im retrobulbären Gewebe bedingen gelegentlich einen Exophthalmus, große Drüsenschwellungen im Mediastinum eine Tracheal- oder Bronchialstenose. Derartige Komplikationen sind aber selten und meist nur im Terminalstadium anzutreffen. Die Milz ist übermächtig groß und füllt meist die linke Bauchseite aus.

Der den beschriebenen Schwellungen der lymphatischen Organe zugrunde liegende Prozeß beruht also auf einer exzessiven Hyperplasie präexistenter oder auch neu gebildeter Lymphfollikel. Schon der makroskopische Aspekt des Durchschnittes einer exzidierten Drüse ist durch das starke Vorspringen mächtiger Riesenfollikel so charakteristisch, daß die Diagnose beim bloßen Aspekt gestellt werden kann. Im histologischen Bild sieht man schon bei Lupenvergrößerung im kleinen Gesichtsfeld zahlreiche Lymphfollikel, die vorwiegend aus großen Lymphoblasten, nur in den peripheren Anteilen auch aus reiferen lymphatischen Elementen bestehen (s. Abb. 1).

Bei aller Aehnlichkeit mit einem Lymphogranulom mag im Einzelfalle schon der Verlauf manchmal an das großfollikuläre Lymphoblastom denken lassen. Dieses befällt meist etwas ältere Individuen als das Lymphogranulom (zwischen 30 und 50 Jahren). Der Verlauf des Lymphoblastoms ist meist protrahierter, langsamer, milder, Temperaturen fehlen zumeist völlig oder sie treten erst in den letzten Stadien auf. Das Allgemeinbefinden bleibt durch

* Vortrag, gehalten auf der Fortbildungstagung der Oberösterreichischen Aerztekammer in Linz a. d. Donau am 25. Juni 1949 und erweitert am Seminarabend der van Swieten-Gesellschaft in Villach am 8. Juli 1949.

lange Zeit meist ein sehr gutes, erst nach länger dauerndem Verlauf, oft erst nach zehnjähriger Krankheitsdauer stellen sich Müdigkeit, Abgeschlagenheit, schließlich Hinfälligkeit und auch ein schweres Krankheitsbild ein, womit schon angedeutet ist, daß das Lymphoblastom eine zwar scheinbar leichter verlaufende, aber schließlich doch ebenso deletäre Krankheit ist wie die Hodgkinsche Krankheit. Es gibt nur selten auch fulminant verlaufende Fälle, die in wenigen Monaten tödlich enden. Der Blutbefund zeigt lediglich eine Leukopenie mit einer relativen Lymphozytose. Um die Analogie zum Lymphogranulom voll zu machen, ist noch darauf hinzuweisen, daß auch das Lymphoblastom auf Röntgenstrahlen gut anspricht, es ist sogar besonders



Abb. 1. Schnitt durch eine Achsellymphdrüse bei follikulärem Lymphoblastom (Lupenvergrößerung)

empfindlich gegen diese Behandlung, weshalb sich vorsichtige Bestrahlungen empfehlen. Nach Bestrahlungen können sämtliche Erscheinungen zurücktreten, es kann zu einem langen, beschwerdefreien Intervall kommen, endgültige Stillstände der Krankheit sind aber niemals beobachtet worden. Wenn diesbezügliche Literaturangaben auch nicht vorliegen, so ist zu erwarten, daß auch das Riesen-Lymphoblastom auf die modernen Antifolsäurepräparate wie vor allem Aminopterin, das neueste, hier noch nicht bekannte und scheinbar stärkste Mittel aus dieser Gruppe, bzw. auch auf Urethan ähnlich anspricht wie das Lymphogranulom. Diese Behandlungen sind jedenfalls zu versuchen.

Um in diagnostischer Hinsicht das Wesentliche nochmals hervorzuheben, sei betont: Das Lymphoblastom hat einen dem Lymphogranulom sehr ähnlichen, nur milderen Verlauf, die elastisch-derbe Konsistenz der Drüsen, die nie in die fibrös-harte umschlägt, mag gelegentlich einen diagnostischen Fingerzeig abgeben. Eine übermäßig große Milz, die Fieberfreiheit, das Fehlen von Hautjucken und Schwitzen werden eine Vermutungsdiagnose gelegentlich stellen lassen. Eine Probeexzision einer Lymphdrüse wird immer eine sichere Entscheidung bringen, es sei denn, daß wir uns in den ersten Anfängen der Krankheit befinden, in welchen die Unterscheidung zwischen einem Riesen-Lymphoblastom und einer einfachen unspezifischen Lymphdrüsen-Hyperplasie Schwierigkeiten machen kann.

Und nun einige Worte zur Diagnose der sogenannten Viruspneumonie. Ich möchte hierbei nur auf eine bestimmte Gruppe von Fällen zu sprechen kommen und vorausschicken, daß es bekanntlich neben den durch verschiedenste bakterielle Erreger bedingten Lobär- und Lobulärpneumonien noch eine Reihe von sicher durch Virus oder Rickettsien bedingte symptomatische Pneumonien bei spezifischen Infektionskrankheiten gibt, wie etwa bei Masern, Keuchhusten, Variola, Scharlach, Psittakose usw., daß es aber darüber hinaus noch eine scheinbar selbständige, durch ein spezifisches Virus bedingte Pneumonie gibt, die unter dem Namen der Viruspneumonie im engeren Sinne des Wortes läuft. Ich war gegenüber der Existenz dieser Pneumonien früher sehr skeptisch. Im vorigen Herbst habe ich aber in Wien im Rahmen einer kleineren Endemie eine Reihe von Fällen gesehen, die den typischen Symptomenkomplex zeigten, wie er in der englisch-amerikanischen Literatur niedergelegt ist, habe in den letzten Frühjahrsmonaten wieder eine Reihe von Fällen gesehen und bin von der Existenz dieser besonderen spezifischen Pneumonieform heute vollauf überzeugt. Nach einer Inkubation, die bis 25 Tage betragen soll, kommt es zu einem Katarrh der oberen Luftwege milden Verlaufes. Der Patient macht einen grippösen Eindruck, eine Konjunktivitis kann das Bild komplizieren. Unter meist leichten Temperaturen zieht sich die Krankheit bei einem relativ sehr guten Allgemeinbefinden längere Zeit hin und die physikalische Untersuchung der Lunge läßt meist nicht mehr als dort und da einen umschriebenen Katarrh erkennen. Das Auffällige und Charakteristische bei diesen Krankheiten ist nun, daß bei diesem negativen oder fast negativen physikalischen Befund und bei diesem guten Allgemeinbefinden in der Mehrzahl der Fälle röntgenologisch bereits ausgedehnte pneumonische Infiltrate gefunden werden. Nicht selten geht hierbei das Infiltrat auf der einen Seite zurück, um auf der anderen Seite neu aufzutreten. Es sind dies Fälle, in welchen sich die Krankheit nicht nur wie zumeist über 1 bis 3, sondern über 8 bis 10 Wochen, und zwar trotz der Pneumonie meist in dieser milden Form hinzieht. Die Pulsfrequenz bleibt niedrig, das Blutbild ergibt außer einer Leukopenie und einer leichten Lymphozytose ohne Aenderung des Differentialblutbildes einen negativen Befund. Selten tritt ein Herpes auf. Kann die Diagnose, zumal im Rahmen einer Epidemie, oft schon auf Grund dieses Verlaufes gestellt werden, so gibt es noch einen diagnostischen Behelf. In 55% der Fälle findet sich eine Kälteagglutination der roten Blutkörperchen mit homologem Serum der Gruppe 0. Der verwertbare Agglutinationstiter beginnt etwa zwischen 1 : 32 und 1 : 64; es können Titer von 1 : über 1000 beobachtet werden. Die Reaktion verschwindet meist 6 Wochen nach dem Ende der Krankheit. Eine sekundäre Ansiedlung von Pneumo-, Strepto- oder Staphylokokken in dem spezifischen Viruspneumonie-Infiltrat verwischt selbstredend das Bild. Diagnostisch sind also von Bedeutung: 1. Die Diskrepanz zwischen physikalischem und Röntgenbefund der Lunge, 2. der milde Verlauf, der an das Vorliegen der Pneumonie kaum denken läßt, 3. das epidemieartige Auftreten und 4. schließlich die Kälteagglutination der roten Blutkörperchen. Vergleichbar der Weil-Felix-Reaktion mit Proteus X 19 bei Fleckfieber ist übrigens auch eine diagnostisch verwertbare unspezifische Agglutination mit einem Streptokokken-Typus MG (344) als Test dieser Pneumonien bekannt geworden. Die Prognose der Krankheit ist im allgemeinen gut, nur in sehr seltenen Fällen nimmt sie einen deletären und auch raschen und foudroyanten Verlauf. In diagnostischer und therapeutischer Hinsicht ist schließlich das Verhalten der Viruspneumonie gegenüber den Antibioticis von großer Bedeutung: Die Viruspneumonie spricht weder auf Sulfon-

amide noch auf Penicillin an. Bei der Seltenheit von sulfonamid- und penicillinresistenten bakteriellen Pneumonien sichert das Nichtansprechen einer Pneumonie auf diese Antibiotika diagnostisch nahezu die Viruspneumonie. Auf Chloromycetin, Auromycin, die neuesten Antibiotika, die ich in den Vereinigten Staaten kennen lernte, und auf Streptomycin spricht diese Pneumonie hingegen zumeist an, womit wieder ein diagnostischer Gesichtspunkt gewonnen ist.

Eine Krankheit, welche vielen von Ihnen wahrscheinlich noch nicht begegnet sein dürfte und welche diagnostisch bei Kenntnis der Symptomatik im allgemeinen auch keine Schwierigkeiten bereitet, ist ferner eine bestimmte Form der Claudicatio venosa. Diese Claudicatio ist wenigstens in dieser Form bis heute nicht beschrieben. Ich habe in den letzten Jahren in sechs Fällen das folgende Krankheitsbild beobachtet: Es handelte sich regelmäßig um Frauen im Alter zwischen 24 und 35 Jahren. Sie berichteten übereinstimmend über folgende Beschwerden: ohne nachweisbare Ursache, vielleicht manchmal nach etwas stärkerer Anstrengung mit den Armen, kommt es — bald einseitig, bald auch beiderseitig — zu einem sehr unangenehmen mehr oder minder schmerzhaften Spannungsgefühl im ganzen Arm. Gleichzeitig beobachten die Kranken — und dies ist die markanteste anamnestische Angabe —, daß die Armvenen wie „Stricke" sichtbar werden; die offenbar gestauten und prall vorspringenden Armvenen wurden von den Kranken auch als derbe Stränge deutlich palpiert. Eine der Kranken berichtete, daß es sich vor allem um ein mehr „unangenehmes als schmerzhaftes" Gefühl handelte, daß sie im Anfall nicht wußte, wie sie den Arm halten sollte; bei den anderen aber bestanden Schmerzen, bei einer sogar heftigste Schmerzen im ganzen Arm, eine Patientin schilderte den Anfall als einen akuten schwersten Schmerzparoxysmus. Die Hände zeigen im Anfall Paraesthesien, sie fühlen sich geschwollen an, sie sind meist dunkelrot, offenbar zyanotisch-hyperämisch verfärbt. Die Dauer des Zustandes variiert zwischen 5 bis 20 Minuten. Diese Art Anfälle tritt periodisch auf, bei einer Kranken in Intervallen von einigen Wochen mehrmals hintereinander, worauf eine mehrjährige Pause bis zur nächsten Serie folgte. Bei einer Kranken kam es durch einige Wochen fast täglich, oft auch zweimal täglich zu einem derartigen flüchtigen Anfall. Ich habe einmal einen abklingenden Anfall gesehen und mich überzeugen können, daß eine abnorme Stauung der Armvenen vorlag, die aber innerhalb kurzer Zeit wieder normalen Verhältnissen Platz machte. In wieder anderen Fällen erschöpft sich die Krankheit in einigen wenigen, kürzer oder länger auseinander liegenden Anfällen. Es muß sich in diesen Fällen nach meiner Ueberzeugung um venospastische Zustände im Bereiche der großen Armvenen, vor allem der Axillarvenen handeln und es sind diese Anfälle meines Erachtens mit den Zuständen zu analogisieren, welche Löhr im Jahre 1933 als Claudicatio venosa, allerdings unter einem anderen Bild beschrieben hat. Er beschrieb Fälle, in welchen sich meist nach stärkeren körperlichen Anstrengungen mit einem Arm, z. B. nach Kegelspielen, rasch das Bild einer Achselvenenthrombose entwickelte. Bei gleichartigen Fällen hat nun später Wagner auf operativem Weg nachgewiesen, daß es sich bei gewissen Fällen dieser scheinbar spontanen Achselvenenthrombose nicht um eine Thrombose, sondern um einen funktionellen Zustand handle. Wagner fand in drei Fällen die operativ freigelegten Axillarvenen auf Fadendünne kontrahiert, während die vorgeschalteten Venen dick und prall gestaut waren. Wenn der Operateur die Venen von der Umgebung freipräparierte, löste sich die Enge unter seinen Augen und die Vene nahm alsbald normales Kaliber und normale Funktion an. Schon eine Stunde nach erfolgter Operation war die schwere Schwellung des Armes, die sich an diesen schweren, Stunden anhaltenden, funktionellen Venenverschluß angeschlossen hatte, wieder verschwunden, der Arm war wieder normal. Es ist auf Grund dieser Operationsbefunde kein Zweifel, daß es sich also in diesen Fällen um rein funktionelle, langanhaltende Venenverschlüsse durch venospastische Zusammenziehungen handelte.

Nur bei einer Kranken fehlte das sonst regelmäßig angegebene Symptom des Heraustretens der gestauten Venen „wie Stricke". Es handelte sich um eine adipöse Patientin, bei der die Armvenen tief im Fett eingelagert waren und bei der die Armvenen sich nicht zu den großen Armadern sammelten, diese vielmehr durch ein Netz zahlreicher kleiner Gefäße ersetzt waren. Das Fehlen dieser anamnestischen Angabe kann vielleicht manchmal diagnostische Schwierigkeiten machen, kennt man aber das Krankheitsbild, so werden auch in diesen Fällen in der Art der Schilderung der Anfälle genügend Anhaltspunkte für die Diagnose gewonnen werden.

Ich möchte ferner Ihre Aufmerksamkeit heute auf einen Symptomenkomplex lenken, der in der amerikanischen Literatur bereits als fester Begriff aufscheint, der sich aber in der europäischen noch nicht endgültig durchsetzen konnte. Ich habe den Zustand im Jahre 1939 als nervöse Rektalgie bzw. als „krisenhafte Rektumschmerzen" beschrieben, Thaysen nennt ihn, wie Sie hören werden, Proctalgia fugax. Das klinische Bild ist vor allem durch anfallsweise auftretende Rektalschmerzen ausgezeichnet. Der Hauptsitz der Krankheitssensationen wird regelmäßig in das Rektum verlegt, und zwar etwa 10 cm oberhalb des Anus. Es wird vom Kranken immer versichert, daß der Sphinkter, der Anus selbst, an dem schmerzhaften Geschehen nicht teilhat. Der Schmerz, der als eine dem Kranken bis dahin fremde, von gewöhnlichen Darmkrämpfen durchaus differente Sensation geschildert wird, beginnt meist langsam, schleichend, als leises Ziehen, selten setzt er akut heftig ein. Er wird bald als unangenehmer Druck, bald als Gefühl des „Zusammenziehens", gelegentlich als Krampf bezeichnet; manche Patienten haben das Gefühl, als ob ein „Keil" oder ein „Pfahl" in das Rektum eingetrieben würde. Immer besteht ein Gefühl des Verlegtseins des Enddarmes. Bei leichteren Anfällen bleibt der Schmerz auf das Rektum lokalisiert, bei schwereren kann er auch eine deutliche Ausstrahlung nach aufwärts in die Bauchhöhle entlang dem Sigma zeigen; manche Patienten geben daher auch gelegentlich einen Unterbauchschmerz an, der mit dem Mastdarmschmerz zusammenhängt. Der Schmerz kann auch sehr heftig, quälend sein. Die Patienten haben das Bedürfnis, den Dickdarm auf irgend eine Weise zu entleeren; sie versuchen, Stuhl abzusetzen, sie hoffen durch Pressen, Winde ablassen zu können, ja sie versuchen, dem Schmerz durch einen Einlauf ein Ende zu machen. Tatsächlich bringen ein Flatus, der Abgang eines kleinen Kotballens oder schließlich ein Einlauf, manchmal allerdings oft auch nur vorübergehend, eine Erleichterung oder sogar das Ende des Anfalles. In manchen Fällen versuchen die Patienten, meist vergebens, gequält durch die fast unerträglichen Schmerzen, sich durch Einführen eines Fingers in den Mastdarm Erleichterung zu verschaffen bzw. „Luft zu machen". Die Mehrzahl der Kranken hat normalen Stuhlgang. Bei vielen kommen die Schmerzen zu den verschiedensten Tageszeiten, und zwar unabhängig von der normalen Defäkationszeit. Bei anderen besteht aber eine Abhängigkeit der Schmerzanfälle vom Stuhlgang, die Schmerzen können unter Umständen täglich unmittelbar vor oder im unmittelbaren Anschluß an die normale Defäkation auftreten. Bei starken Schmerzen haben die Patienten vorerst das Bedürfnis, sich niederzulegen und ruhig zu verhalten, bei Schmerzparoxysmen aber werden sie unruhig, sie müssen herumgehen und glauben, die Schmerzen damit leichter zu überwinden. Bewegung im Freien, längere Spaziergänge scheinen den Zustand günstig, eine sitzende Lebensweise scheint ihn hingegen ungünstig zu beeinflussen. Bei mehreren unserer männlichen Patienten traten die Schmerzen häufig im Anschluß an sexuelle Erregungen, oft unmittelbar nach dem Koitus, auf. Die Beschwerden können zu beliebigen Tageszeiten einsetzen, bei manchen Patienten ist die Zeit des

Einschlafens eine bevorzugte. Die Intensität des Schmerzes wechselt beim gleichen Patienten oft von Anfall zu Anfall, bald zeigt sich der Anfall nur in Form eines leichten Ziehens, bald verstärkt sich die Sensation früher oder später, rascher oder langsamer, zu einem schweren Schmerzparoxysmus. Hierbei stellen sich gelegentlich auch schwere Schockerscheinungen mit Brechreiz, Erbrechen, Frösteln, hochgradiger Blässe, Schwindel, Schweißausbruch, kalten Händen und Füßen und mit Zittern ein; selten kommt es zur Ohnmacht. Die Dauer des Schmerzphänomens beträgt zwischen einigen Minuten bis zu vielen Stunden. Der schwere Schmerzparoxysmus währte in unseren Fällen allerdings nur je 5 bis 20 Minuten. Die Durchschnittsdauer der Anfälle beträgt etwa 15 bis 30 Minuten, in einem unserer Fälle betrug sie in bestimmten Perioden allerdings auch täglich 8 bis 12 Stunden. Die Anfälle häufen sich zu bestimmten Zeiten, diese Schmerzperioden können auch lange währen, meist aber wechseln Beschwerdeperioden mit kurzen oder auch mit langen, jahrelangen Intervallen. Die ersten Beschwerden traten bei unseren Patienten mit nur einer Ausnahme im jugendlichen Alter, ungefähr zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr auf, um sich dann viele Jahre hindurch in wechselnder Stärke, in verschieden langen Pausen wieder zu melden. Es waren durchwegs im übrigen gesunde, speziell darm-, gefäß- und nervengesunde Individuen; auch eine vegetative Stigmatisierung ließ sich bei ihnen nicht behaupten.

Da sich das klinische Bild der nervösen Rektalgie ausschließlich auf subjektive Beschwerden aufbaut, hat es einer langjährigen Erfahrung bedurft, ehe ich glaubte, die nervöse Rektalgie aus den verschiedenen rektalen Schmerzphänomenen als klinische Einheit herausheben zu dürfen. Neubeschreibungen, zumal rein funktioneller Zustände, sind schwierig und ich verdanke es nur dem Umstande, daß ich zufällig hintereinander mehrere klassische Fälle beobachtete, das Krankheitsbild, wie ich glaubte, richtig erfaßt zu haben. Daß die Krankheit tatsächlich existiert, dafür erhielt ich nach meiner Publikation sehr bald den sicheren Beweis. Denn nach der Veröffentlichung meines Artikels schrieb mir ein Freund des damals vor kurzem verstorbenen holländischen Arztes Thaysen, daß dieser die gleiche Krankheit vor kurzem im Lancet beschrieben hätte. Ich fand die Arbeit, in welcher Thaysen die Krankheit fast mit den gleichen Worten wie ich selbst beschrieben hatte; auch seine Fälle versuchten z. B. den Krampf durch Einführen des Fingers in den Anus zu beheben, auch seine Fälle bekamen ihre Schmerzen zum Teil nach dem Koitus, alle Einzelheiten waren wiederzufinden, wie ich sie bereits kannte. Ich habe in einer Nachschrift die Priorität Thaysens in der deutschen Literatur naturgemäß bestätigt; seine fast identische Beschreibung des klinischen Symptomenbildes bedeutet mir einen Beweis für die Richtigkeit meiner Beobachtungen und damit eine Genugtuung, für die ich auf die Priorität der Beschreibung gerne verzichtete. Thaysen hatte die Krankheit Proctalgia fugax, ich hatte sie als nervöse Rektalgie bezeichnet. Noch eines war merkwürdig: unter Thaysens Fällen fanden sich auffallend viele Aerzte und nach der Veröffentlichung seines Artikels berichteten ihm wieder mehrere Aerzte über Eigenbeobachtungen an sich selbst. Und mir erging es ebenso! Der schwerste Fall, den ich sah, war übrigens auch ein Kollege aus Vorarlberg, der schon einmal wegen unerträglicher Zustände zur Operation nach Innsbruck gebracht worden war, wo nichts gefunden wurde, und der bald darauf nach Wien kam, mit der unbedingten Absicht, sich von Professor Schönbauer operieren zu lassen. Dieser erhob einen negativen Befund, er gab ihn mir zur Beobachtung; es war ein klassischer Fall einer Proktalgie.

Ich will auf Differentialdiagnosen nicht näher eingehen, möchte nur betonen, daß die Mehrzahl der Aerztepatienten Thaysens und einige meiner Patienten, die mir ihre Eigenbeobachtungen mitteilten, Sorge hatten, daß es sich um tabische Krisen handle. Fraglos besteht im Schmerzcharakter eine gewisse Aehnlichkeit.

Dem Wesen nach handelt es sich bei der Proktalgie meines Erachtens um eine Neuralgie, um eine Sonderform der Enteralgie Straßburgers, mit Lokalisation der Schmerzen im Rektum. Ich habe seinerzeit gleichartige Fälle mit anderer Lokalisation, z. B. im Sigma, gesehen, die Klinik dieser verschiedenen Zustände harrt noch der genaueren Beschreibung.

Schließlich noch einige wenige Worte zu einem Problem aus der Hämatologie, zur Diagnose der Lederer-Anämie. Diese Anämie ist kurz gesagt ein schwerstes akutes, unter einem septischen Bilde einhergehendes hämolytisches Syndrom; als Charakteristikum der Krankheit kann ferner angeführt werden, daß der hämolytische Zustand durch eine oder mehrere Bluttransfusionen meist prompt kupiert wird, wie dies schon Lederer angegeben hatte. Die Patienten erkranken akut unter hohem Fieber, meist unter Schüttelfrösten, unter schwerster Prostration und schwerem Krankheitsgefühl, in wenigen Tagen entwickelt sich mit zunehmender Blässe ein tief grüngelber hämolytischer Ikterus. Die starke Blässe kombiniert mit der hämolytischen Gelbsucht gibt dem Bild das klassische Gepräge. Kommt es wie zumeist und so auch in allen vier Fällen, die ich in den letzten zwei Jahren sah, auf Grund der schweren intravasalen Hämolyse zur Hämoglobinurie, dann ist der Zustand kaum zu verkennen. Gleichzeitig mit der Hämolyse entwickelt sich sehr rasch ein spodogener Milztumor. Das Krankheitsbild macht einen schweren, akut bedrohlichen Eindruck. Es würde zu weit führen, im Detail auf die Einzelheiten des Blutbefundes einzugehen, es sei nur darauf hingewiesen, daß neben der Hämoglobinämie und Anämie im akuten Stadium zumeist fast alle Zeichen eines kongenitalen (familiären) hämolytischen Ikterus gefunden werden können, wie Vermehrung des indirekten Bilirubins, normo- und hypochrome Anämie, Mikrosphärezytose und starke Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen (in einem meiner Fälle begann die Hämolyse bei einer Salzverdünnung von 0·70%). Wenn diese Erscheinungen in der Rekonvaleszenz in der Regel zum großen Teil oder auch völlig zurückgehen, so können bei dem genesenden Patienten, gelegentlich sogar auch bei seinen Verwandten Zeichen eines latenten hämolytischen Ikterus gefunden werden, wie eine verminderte Resistenz der roten Blutkörperchen, einen Milztumor usw. Diese Tatsache, ebenso wie der Umstand, daß manche Fälle von Lederer-Anämie nicht auf Bluttransfusionen, sondern erst auf eine Splenektomie ansprechen, lassen wohl keinen Zweifel, daß sich hinter dem Symptomenkomplex der Lederer-Anämie wesensverschiedene Zustände verbergen, daß es sich u. a. offenbar einerseits um eine septisch-bakterielle intravasale Hämolyse, anderseits aber auch um eine akute schwerste hämolytische Blutkrise bei einem familiärhämolytischen Ikterus handeln kann. Und dies ist der Grund, warum die amerikanische Literatur die Tendenz zeigt, den Begriff Lederer-Anämie fallen zu lassen und im Einzelfall zu versuchen, eine entsprechende Klassifizierung des hämolytischen Syndroms durchzuführen.

Bei aller Berechtigung dieser neuen Anschauung sollte unseres Erachtens aber aus rein klinisch praktischen Erwägungen heraus an dem Begriff der Lederer-Anämie festgehalten werden. Das Krankheitsbild ist insbesondere in seiner vollen Ausbildung so typisch, daß man es nur einmal gesehen haben muß, um es nie mehr wieder zu verkennen und die gemachte Diagnose führt gegebenenfalls unmittelbar zur richtigen Therapie, zur Bluttransfusion, die in der großen Mehrzahl der Fälle den sofortigen Erfolg bringt, oder zur Splenektomie nach erfolglosen Transfusionen. Einerlei, wie man sich also zu dem Problem der Pathogenese der „Lederer-Anämie" stellen mag, klinisch-diagnostisch und therapeutisch ist die Lederer-Anämie unseres Erachtens ein Begriff, an dem, wie gezeigt, aus klinisch praktischen Gründen festgehalten werden sollte. Die Diagnose ist in den typischen Fällen so leicht, daß sie auf den ersten Blick gestellt werden kann. Einer meiner letzten Kranken war ein junger Kollege, der sich, beeindruckt durch

das schwerste Krankheitsgefühl, der Sepsis, den schweren Ikterus, die rasch zunehmende Anämie und insbesondere die schwere Hämoglobinurie verloren glaubte und den ich nach einer Blickdiagnose, die sich auf das akut septische Bild, die Blässe, den grüngelben Ikterus und die schwere Hämoglobinurie stützte, einer durchaus beruhigenden Prognose versichern konnte, die auch zutraf. Schon nach der ersten Bluttransfusion wendete sich das Blatt zum Guten.

Die von uns beobachteten vier Fälle sprachen auf die Bluttransfusion ausnahmslos gut an, eine Patientin erholte sich allerdings erst nach einer Serie von Transfusionen. Dennoch verlor ich eine Kranke, deren Krankengeschichte ich kurz wiedergebe, weil sie auch zeigt, wie leicht die Diagnose ist, wenn man dieses Syndrom kennt.

Zu Beginn einer meiner letzten Vorlesungen des letzten Sommersemesters berichtete mir einer meiner Assistenten, daß in der letzten Nacht eine Patientin eingeliefert worden war, die offenbar zur Einleitung eines Abortus vor wenigen Tagen Chinin eingenommen und nun vermutlich auf Grund einer akuten Thrombopenie eine schwere Hämaturie hätte. Ich ließ die Patientin in die Vorlesung bringen. Sie hatte hohes Fieber, machte einen septischen Eindruck, sie zeigte die Kombination der schweren fahlen Blässe mit dem Kolorit des grüngelben hämolytischen Ikterus und hatte, wie der makroskopische Aspekt des Harnes zeigte, keine Hämaturie, sondern eine schwere Hämoglobinurie. Eine chininallergische akute Thrombopenie war auszuschließen. Es war ein klassischer Symptomenkomplex der Lederer-Anämie, die eine Blickdiagnose erlaubte. Auf eine Bluttransfusion (allerdings in diesem Falle mit Penicillin kombiniert) fiel die Temperatur und es sistierte vor allem die Hämolyse. Die Patientin erholte sich in den nächsten Tagen sichtlich. Die Hämoglobinurie aber hatte zu einer Oligo- und schließlich Anurie geführt, die aller Therapie, schließlich auch der Nierendekapsulation trotzte und welcher die Kranke unter dem Bilde der stillen Urämie in wenigen weiteren Tagen erlag. Es hatte sich primär um einen septischen Abortus gehandelt, wie die Autopsie zeigte.

Es scheint mir fast eine Vermessenheit, im Rahmen derartiger kurzer diagnostischer Besprechungen verschiedenartiger Zustände nun auch den Symptomenkomplex des **hepatorenalen Syndroms** zu erwähnen, handelt es sich doch hier um ein derart schwieriges und noch wenig geklärtes Problem der inneren Medizin, daß es nur in einer eingehenderen Besprechung richtig gewürdigt werden könnte. An einem Beispiel aber möchte ich Ihnen doch zeigen, daß auch diese Diagnose bei richtiger Erfassung der Symptomatik auf Anhieb gelingen kann.

Auf meiner Reise durch die Vereinigten Staaten wurde ich in Columbus, Ohio, gebeten, eine Clinical pathological Conference zu halten, das heißt, man übergab mir die Krankengeschichte eines vor kurzem an der Klinik Verstorbenen und ich sollte ohne Kenntnis des Obduktionsbefundes auf Grund derselben zu dem Fall Stellung nehmen. Der Pathologe tritt bei dieser Art Konferenz als Korreferent auf. Es handelte sich kurz um folgenden Fall:

Ein 60jähriger Mann erkrankte 9 Monate vor Aufnahme in die Klinik unter langsam zunehmenden Dekompensationserscheinungen. Er war bis dahin immer gesund gewesen. 3 Monate vor seinem Tode wurde er in deutlich dekompensiertem Zustand, mit einer Leberschwellung mit Oedemen der unteren Extremitäten bzw. mit den Zeichen einer Rechtsinsuffizienz auf die Klinik aufgenommen. Die Ursachen, weshalb er das Spital aufsuchte, waren aber weniger seine Dekompensationserscheinungen als der Umstand, daß der Kranke in den letzten Tagen dauernd an Uebelkeit, Brechreiz und Erbrechen gelitten hatte. Diese gastrischen Erscheinungen zogen sich nun wie ein roter Faden durch die vorliegende Krankengeschichte und zwar bis zu dem nach 3 Monaten erfolgten Tod des Kranken hin. Wie aus der Krankengeschichte ersichtlich war, hatte man vorerst daran gedacht, daß die gastritischen Erscheinungen auf einer Digitalis-Ueberempfindlichkeit beruhen könnten, doch auch nach Weglassen des Digitalispräparates in der Behandlung hielt das Erbrechen an. Nun vorgenommene Untersuchungen auf Reststickstoff ergaben gleichzeitig mit der Zunahme der Dekompensationserscheinungen einen langsamen, aber stetigen Anstieg des Reststickstoffes und des Urea-Stickstoffes im Serum. Der Harn nahm mit der Dekompensation an Menge ab und gleichzeitig fiel überraschenderweise das spezifische Gewicht auf immer niedrigere Höhen. Im Rahmen der Dekompensation hatte sich also unter gleichzeitiger Oligurie, Hyposthenurie und schließlich Isosthenurie eine Urämie entwickelt. Der Blutdruck — und dies ist diagnostisch besonders wichtig — war ständig normal, auch aus der Vorgeschichte ergaben sich keine Anhaltspunkte, daß der Kranke Hypertoniker gewesen wäre. Auf Grund des Auftretens der Erscheinungen der stillen Urämie im Rahmen einer Dekompensation ohne gleichzeitige Steigerung des Blutdruckes konnte man mit größter Wahrscheinlichkeit die Diagnose eines hepatorenalen Syndroms stellen, d. h. annehmen, daß der Anatom lediglich eine Herzdekompensation, eine geringgradige Nierenstauung, sonst aber an der Niere einen normalen Befund erhoben hätte. Die in diesem Sinne gestellte Diagnose traf auch tatsächlich zu. Es handelte sich also um das bekannte hepatorenale Syndrom im Rahmen einer zunehmenden Dekompensation.

Auf daß Sie den Fall voll würdigen, auf daß Sie vor allem unter gewissen Voraussetzungen eine echte tödliche Urämie mit hohem Reststickstoff und mit Isothenurie gegebenenfalls im Sinne eines hepatorenalen Syndroms richtig deuten, müssen Sie mir allerdings noch einige allgemeine Bemerkungen gestatten.

Unter hepatorenalem Syndrom versteht man verschiedenartige Symptomenkomplexe, bei welchen, ausgelöst durch differente Leber-Gallenwegsschädigungen Erscheinungen auftreten, die wir im allgemeinen bei beiderseitigen Funktionsstörungen der Nieren zu sehen gewohnt sind. Der auslösende „Leberschaden" kann verschiedenster Art sein, das hepatorenale Syndrom tritt ebenso bei einem diffusen Leberzellschaden im Sinne eines Parenchymikterus, bei Hepatitiden differentester Art, ferner bei Lebercirrhosen, aber selbst auch, und sogar zumeist bei nur geringer Leberstauung, schließlich auch bei Cholangitiden, Cholecystitiden oder selbst auch nach Gallenblasenoperationen auf; zumeist scheint die Stauungsleber das auslösende Moment. Im übrigen gibt es analoge Fälle mit tödlicher Urämie ohne autoptisch nachweisbare Nierenveränderungen nach Magenresektionen und anderen großen abdominellen Eingriffen, woraus die Problematik des „hepatorenalen Syndroms" erst recht klar hervortritt. Die Art der „renalen Störungen", die bei den geschilderten „Leberschäden" auftreten, können auch wieder sehr unterschiedlich sein, wir können alle bekannten Bilder der Niereninsuffizienz, insbesondere auch eine Anurie, Oligurie, Hyposthenurie, Isosthenurie, Reststickstoffsteigerung, Xantoprotein- und Indikansteigerungen und schließlich auch alle Formen der Urämie beobachten. Nicht jedes hepatorenales Syndrom, d. h. nicht jede derartige Niereninsuffizienz muß auch zur Urämie führen, es gibt hepatorenale Hyposthenurien ohne Reststickstoffsteigerung bzw. ohne urämische Komponente.

Autoptisch findet man in allen diesen Fällen auch bei tödlichen Urämien, bei scheinbar schwerster Niereninsuffizienz und daher scheinbar schwerstkranker Niere, anatomisch normale oder höchstens nur mehr oder weniger gestaute Nieren.

Die Ursache dieser hepatorenalen Störungen, die also eine Bezeichnung für verschiedenartige Symptomenkomplexe darstellen, ist nicht bekannt. Unserer Ueberzeugung nach handelt es sich um zentrale Zwischenhirn-Dysregulationen; auf diese Frage kann heute nicht näher eingegangen werden. Es sei nur betont, daß diese Fälle rein klinisch jedenfalls sehr überraschend sind. Bedenken Sie, Sie haben eine mäßige Rechtsinsuffizienz mit geringer Leber- und Nierenstauung vor sich, der Kranke wird unter Ihren Augen oligurisch, hyposthenurisch, isosthenurisch oder anurisch, er geht im Rahmen einer echten stillen Urämie zugrunde und bei der Autopsie finden Sie normale oder nur gestaute Nieren. So schwer die Diagnose auf den ersten Blick scheinen mag, sie kann sehr leicht sein, wenn man den Symptomenkomplex kennt. Wenn sich — um bei dem früher skizzierten Beispiel zu bleiben — bei einem bis dahin scheinbar nierengesunden Individuum mit zunehmender Dekompensation zunehmende Zeichen einer Nierenfunktionsschwäche, neben Verminderung der Harnmengen ein steigender Verlust der Konzentrationsfähigkeit

der Nieren bis zur Isosthenurie oder eine Anurie einstellen und eine Blutdrucksteigerung fehlt, so wird man die Diagnose hepatorenales Syndrom mit Recht stellen. Der früher beschriebene Fall war ein klassisches Beispiel und die Beachtung der Abhängigkeit der Nierenfunktionsschwäche (bis zur tödlichen Urämie) von dem Grade der zunehmenden Leberstauung bei Fehlen einer Hypertonie bzw. das Parallellaufen der zunehmenden Dekompensation mit der zunehmenden Niereninsuffizienz erlaubten die nahezu sichere (und für den Uneingeweihten vielleicht verblüffende) Diagnose.

Ein anderes Beispiel: Vor wenigen Monaten beobachtete ich einen Fall einer Endocarditis lenta, er wurde mit Erfolg mit Penicillin behandelt. Die bereits anfangs leichte Dekompensation nahm, wie so häufig, trotz vollen Erfolges der Penicillintherapie und rascher, völliger Beherrschung des Infektes zu. Im Rahmen der Dekompensation verringerten sich die Harnmengen. Ueberraschenderweise aber nahm die Harnkonzentration trotz Vorliegens einer Nierenstauung, die einen hochgestellten Harn hatte erwarten lassen, ab, mit zunehmender Oligurie näherte sich die Niere immer mehr der Isosthenurie und der Kranke ging schließlich mit Oligurie, Isosthenurie und hohem Reststickstoff in wenigen Tagen urämisch zugrunde. Die klinische Diagnose mußte hepatorenales Syndrom im Rahmen einer Dekompensation nach ausgeheilter Viridans-Infektion lauten, und der Anatom bestätigte die Diagnose. An der Niere fanden sich lediglich geringe Narben nach einer abgelaufenen Loehleinschen Herdnephritis.

Und damit möchte ich meine Ausführungen beschließen. Ich muß Sie wohl bitten, das Kunterbunt und Allerlei, welches im heutigen Vortrag aufscheint, vielleicht auch die Besprechung scheinbar unwichtiger harmloser kleiner Symptomenkomplexe, die in der Praxis keine große Rolle spielen, zu entschuldigen. Doch immer nehmen auch in diesen Fällen erst die klare Erkenntnis und die Diagnose dieser bis dahin vieldeutigen, unklaren Fälle dem Arzt und dem Patienten die berechtigten Sorgen. Auch sollte der Vortrag dazu anregen, an neuen Syndromen, welchen man begegnet und die einem fremd sind, nicht vorbeizugehen, sondern sie zu sammeln, zu ordnen und festzulegen. Die noch durchaus nicht voll ausgebaute Diagnostik innerer Krankheiten kann daraus reichen Gewinn ziehen.

Aus der I. Chirurgischen Abteilung des Landeskrankenhauses Salzburg (Vorstand: Prof. E. Domanig)

Struma und Alter

Von **E. Domanig**

Die endemische Struma muß in den Alpen- und Voralpengebieten Oesterreichs, also des größeren Teiles unseres Landes als eine Volkserkrankung bezeichnet werden. Sie ist als Erkrankung von einer wesentlichen Bedeutung, weil eine außerordentlich große Zahl von Menschen aller Altersklassen daran leidet und jährlich in Oesterreich allein viele Tausende wegen endemischer Struma operiert werden müssen. An meiner Station ist seit vielen Jahren die Strumaoperation der weitaus häufigste Eingriff. Die endemische Struma ist darüber hinaus ein so einschneidender Faktor der Gestaltung unseres ganzen Volkslebens, daß ihm, auch von da aus gesehen, eine Bedeutung beizumessen ist, die beinahe nicht hoch genug eingeschätzt werden kann. Der ganze Volkscharakter eines großen Teiles der Bewohner unserer Alpengebiete ist wesentlich durch diese Schilddrüsenerkrankung mitbestimmt. Die Gutmütigkeit, der Konservativismus, die Schwerfälligkeit, die langsame Reaktion des Geistes sind Eigenschaften unserer Gebirgsbevölkerung, die ohne die Schilddrüsenerkrankungen kaum zu erklären sind. Die große Bedeutung der endemischen Struma als Volkserkrankung und als Faktor des Volkscharakters ist der Grund, der dieses Thema uns wählen ließ als eines der Hauptthemen des diesjährigen österreichischen Aerztekongresses.

Wir leben in Salzburg mitten im Zentrum des Kropfendemiegebietes. Unser Krankengut kommt ebenso aus der Stadt Salzburg wie aus dem den Alpen vorgelagerten Flachland und aus den Gebirgsgegenden. Die Kranken aus den Gebirgsgebieten weisen zu mehr als 50% abnorme Formen der Schilddrüse auf, die im wesentlichen den Charakter der Hypofunktion tragen. Die Kranken aus dem vorgelagerten Flachland sind zu etwa 30% mit endemischen Kropfbildungen geringeren oder stärkeren Ausmaßes behaftet. Am wenigsten zeigen Veränderungen im Sinne einer endemischen Kropfbildung die Kranken aus der Stadt Salzburg, die etwa zu 20% davon behaftet sind.

Daß das weibliche Geschlecht wesentlich stärker von der endemischen Kropfbildung befallen ist, ist bekannt, aber es scheint uns, daß die endokrine Funktionsstörung im Sinne einer Hypothyreose beim männlichen Geschlecht nicht wesentlich seltener anzutreffen ist, auch wenn es weit seltener zu Vergrößerung der Schilddrüse kommt.

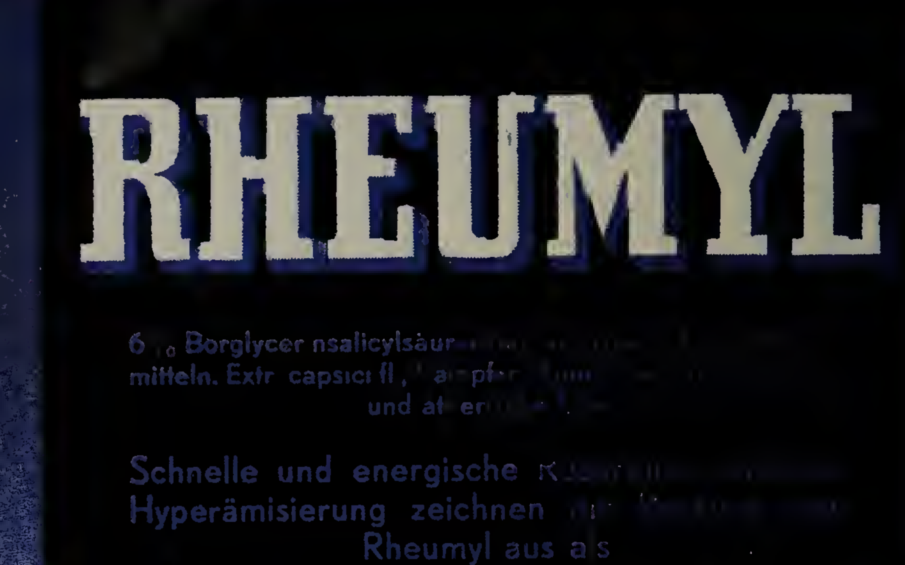
Neben den Faktoren, die ortsgebunden sind, und den geschlechtsbedingten Einflüssen sind ohne Zweifel auch konstitutionell bedingte Momente, die für die Entstehung einer endemischen Schilddrüsenerkrankung von Bedeutung sind. Die Kropffamilie ist eine hier alltägliche Tatsache. Von den Umsiedlern, die in den vergangenen vier Jahren im Bereich des Landes Salzburg wohnen, weist unter gleichen Umständen und äußeren Bedingungen nur ein Teil Kropfbildung auf. Dr. Schreckeis hat sich der dankenswerten Aufgabe unterzogen, mehr als 2000 umgesiedelte „Volksdeutsche" aus dem Banat, Siebenbürgen und Jugoslawien auf Kropfbildung zu untersuchen. Er hat in annähernd 30% aller Untersuchten eine hier entstandene Vergrößerung der Schilddrüse feststellen können. Die jüdischen Umsiedler, von welchen ich im Laufe dieser Jahre viele hunderte gesehen und untersucht habe, zeigen nur in seltenen Ausnahmefällen Kropfbildung.

Das Schilddrüsenhormon spielt eine wesentliche Rolle während der Wachstumsperiode und im Zusammenhang mit den weiblichen Geschlechtsfunktionen. In den verschiedenen Altersklassen ist nicht nur die Häufigkeit der endemischen Strumabildungen verschieden, sondern auch der pathologisch-anatomische Charakter der Kropfbildung und mit ihm seine funktionelle Leistungsfähigkeit sind durchaus verschieden. Diese Variationen sind so bedeutend und ihre Auswirkung auf die Therapie und Prophylaxe so einschneidend, daß mir scheint, daß das ärztliche Verstehen der endemischen Kropfkrankheit nur dann möglich ist, wenn die altersgebundenen Veränderungen bekannt sind und berücksichtigt werden.

Im allgemeinen gesehen, weist der Verlauf der endemischen Kropferkrankung folgende altersbedingte Veränderungen auf: Im Säuglings- und Kindesalter halten sich die Strumabildungen in den allermeisten Fällen in bescheidenen Grenzen und machen keine Symptome. Sie sind fast ausschließlich durch diffuse, parenchymatöse Vergrößerung der Schilddrüse bedingt. Jene seltenen Fälle, die durch starke Vergrößerung höhergradige mechanische Schwierigkeiten verursachen, sind Mischformen parenchymatöser Strumen mit Einlagerung von sogenannten Adenomknoten und Zystenbildungen. Diese letzteren Formen weisen manifeste Symptome der Unterfunktion auf, die bei den reinen Parenchymstrumen fehlen.

Im jugendlichen Alter zwischen 15 und 25 Jahren überwiegen noch immer die reinen, kolloidreichen Parenchymstrumen außerordentlich, während die degenerativen Veränderungen stark zurücktreten. Von 187 operierten Fällen wiesen 115 = 64% mehr oder weniger reinen Parenchymcharakter, vorwiegend kolloidreichen auf, während 61 = 33% ausgedehntere Partien mit degenerativem, funktionell ganz minderwertigem Gewebe (Zysten, kolloidarme Knoten, fibröse und hyaline Veränderungen und Kalkknoten) aufwiesen.

Unter den Erwachsenen in den Altersstufen von 25 bis 50 Jahren tritt mehr und mehr mit zunehmendem Alter das funktionell minderwertige Gewebe auf Kosten des funktionstüchtigen in den Vordergrund. In diesen Altersklassen wurden insgesamt 530 resezierte Strumen genau pathologisch-anatomisch untersucht. Ich verdanke


RHEUMYL
Schnelle und energische
Hyperämisierung zeichnen
Rheumyl aus als
Antirheumaticum und Antineuralgicum
bei akuten Myalgien,
O. P.: Flasche zu 40 g


RHEUMYL
TROPON
AEUSSERLICH
TROPON
RHEUMYL
TROPON
RHEUMYL

diese Untersuchungen Herrn Prof. Hamperl, dem ich auch an dieser Stelle meinen besonderen Dank vermittle. Davon zeigen nur 57 reinen Parenchymcharakter, weitere 60 sind in ihrem Aufbau vorwiegend parenchymatös mit kolloidreichen Adenomeinlagerungen. Demgegenüber sind 413 Fälle, die zum größeren Teil aus degenerativem Gewebe aufgebaut sind. Diese Verschiebung vom funktionstüchtigen zum funktionell minderwertigen Gewebe schreitet mit zunehmendem Alter fort.

Die Altersstrumen vom 50. Lebensjahr aufwärts (74 resezierte untersuchte Fälle) rekrutieren sich zum größten Teil aus Trägern degenerierten, funktionell untüchtigen Schilddrüsengewebes. Nur 9 von den Altersstrumen zeigen einen vorwiegend reinen Parenchymbau.

Diese Untersuchungen scheinen mir deshalb wertvoll, weil sie uns unmittelbare Schlüsse zu ziehen erlauben auf die Frage des Strumarezidivs und die Indikationsstellung der konservativen Therapie der Strumaerkrankung.

Ein Rezidiv nach einer Strumaoperation ist um so eher zu erwarten, je mehr der anatomische Bau der pri-

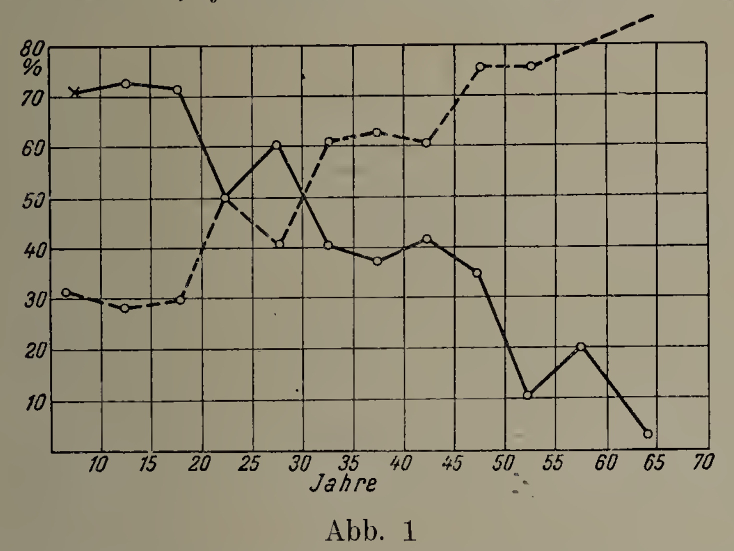


Abb. 1

——— Perzentueller Anteil der Strumen nach Altersklassen an vorwiegend parenchymatösem, funktionstüchtigem Schilddrüsengewebe bei 700 Untersuchungen

– – – Perzentueller Anteil der Strumen nach Altersklassen an vorwiegend degeneriertem, funktionsuntüchtigem Gewebe

mären Struma aus funktionstüchtigem reinem oder kolloidreichem Parenchym besteht. Demnach ist im allgemeinen um so eher die Wahrscheinlichkeit des Rezidivs, je jünger der Kranke bei der Erstoperation ist. Umgekehrt sinkt mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit des Rezidivs, je mehr der anatomische Bau degeneratives Gewebe aufweist.

Die Schwierigkeiten der konservativen Therapie der endemischen Strumen liegen nicht in der Möglichkeit, sie durch Jodzufuhr oder Thyroxingaben zu beeinflussen. Es gibt nur wenige Fälle, bei denen die Größe der Struma nicht wesentlich vermindert werden könnte. Hingegen wird mit Recht die Gefahr der Hyperthyreose gefürchtet. Auch diese Gefahr steht in unmittelbarer Beziehung zum Alter der Patienten. Im Kindesalter und während der Pubertätszeit ist die konservative Therapie der endemischen Struma ebenso aussichtsreich wie gefahrlos. Sowohl auf Jodgaben als auch auf Thyroxin verkleinern sich die Strumen rasch, und nur in seltenen Fällen besteht eine gewisse Gefahr der Hyperthyreose. Wir haben sie im Kindesalter bis 14 Jahre überhaupt nicht gesehen. Das gleiche, in bezug auf das Gefahrenmoment, gilt für die Altersstruma jenseits des 50. Lebensjahres. Ihre Ansprechbarkeit ist nicht in allen Fällen gegeben und erfolgt im allgemeinen langsamer als im Kindesalter. Wir möchten die Vermutung aussprechen, daß der kindliche Organismus einen so großen Hormonbedarf hat, daß er kaum der Gefahr eines Ueberangebotes ausgesetzt ist und damit der Gefahr der Thyreotoxikose. Die Altersstruma aber ist nicht mehr in der Lage, eine gefahrbringende Hormonmenge auch bei stärkerer Jodzufuhr zu erzeugen.

Wie dem auch sei, wir haben mit der konservativen Therapie der kindlichen Strumen so ausgezeichnete Erfolge, daß wir mehr und mehr die Operation derselben verlassen haben. Schon wenige Tage mit 2mal 10 Tropfen Lugolscher Lösung genügen, um einen deutlichen Rückgang der Struma zu erzielen. Der Kropf wird kleiner, weicher, die Trachealkompression zunehmend geringer und nach der zweiten Behandlungswoche kann das Kind ohne Stridor in häusliche Behandlung entlassen und weiter ambulant behandelt werden.

Besonders erfreulich sind für uns die Erfolge der konservativen Therapie der Altersstruma. Die Verluste nach Strumaresektion an meiner Abteilung (1·6% Mortalität bei 4300 Resektionen) sind am stärksten belastet durch die Altersstrumen. Vielfach handelt es sich dabei um Kranke, die neben sonstigen schweren Veränderungen eine so hochgradige Kompression der Trachea aufweisen, daß die Patienten, die die Operation Jahr um Jahr hinausgeschoben haben, den Zustand nicht mehr ertragen. In den letzten Jahren sind wir dazu übergegangen, diese Kranken, die durch einen operativen Eingriff stärker gefährdet sind, mit Lugolscher Lösung oder Thyroxin „Roche“ zu behandeln. Unter den bisher 18 Kranken haben wir nur 4 Versager gesehen, bei welchen auch bei längerer Behandlung ein deutlicher Erfolg nicht eintrat. Bei keinem dieser 18 Kranken haben wir Zeichen einer Thyreotoxikose beobachtet. Die Altersstruma wird bei uns nur noch in jenen Fällen operiert, die auf konservative Behandlung nicht oder nicht genügend ansprechen. Wir geben in der Regel Lugolsche Lösung zweimal 15 Tropfen täglich. Der Erfolg bei Altersstrumen läßt immer längere Zeit auf sich warten. Vor 2 Wochen ist er kaum festzustellen, aber nach etwa 2 Monaten so deutlich, daß in der Regel die Operation vermieden werden kann.

Es lag uns vor allem daran, mit dieser Untersuchung beizutragen zum Verständnis der funktionellen Gegebenheiten bei der Strumaerkrankung und damit zu den Möglichkeiten einer guten konservativen Therapie. Diese konservative Therapie scheint uns überdies außerordentlich ausbaubedürftig und notwendig im Sinne der Prophylaxe im Kindesalter und der Prophylaxe im Zusammenhang mit der Schwangerschaft und Geburt und endlich der Prophylaxe des Strumarezidivs.

Aus der Neurologischen Abteilung der Wiener Städtischen Allgemeinen Poliklinik (Vorstand: Dozent DDr. V. E. Frankl) und der Wiener Städtischen Nervenheilanstalt Rosenhügel (Vorstand: Prof. Dr. E. Stransky)

Narkodiagnose

Von **Viktor E. Frankl** und **Hans Strotzka**

Die Technik der Exploration in der Halbnarkose durch injizierbare Barbitursäurederivate, über die hier ein Ueberblick gegeben werden soll, stellt zweifelsohne eine bedeutende Bereicherung der psychotherapeutischen Methoden dar. Besonders wertvoll erscheint sie uns aber durch die Ermöglichung eines Einblickes in normal- und pathopsychologische Vorgänge, der sich uns durch die nunmehr genau untersuchbaren Veränderungen psychischer Vollzüge bietet. Gleich einleitend sei jedoch betont, daß es sich hier eben nur um eine Technik handelt, der erst durch die Art ihrer Anwendung, sei es 1. als Untersuchungsmethode („Narkodiagnose, Evipanexploration, Amytalinterview“), sei es 2. als Hilfsmittel der Analyse („Narkoanalyse“) oder 3. als Mittel zum Aufbau desintegrierter Persönlichkeitselemente („Narkosynthese“) oder schließlich 4. als Unterstützung der Hypnose usw. ein Inhalt gegeben werden kann. Unsere Aufgabe soll es sein, die bisher erarbeitete praktische Anwendbarkeit zusammenzufassen und weitere theoretische Schlüsse zu ziehen.

Die Geschichte der Methode wurde von dem einen von uns bereits dargestellt.[1] Die alte Schlafmittelbehandlung der Psychosen wurde zuerst zur Erleichterung der Suggestivtherapie angewendet (Hallauer, Kaufmann, Schilder und Kauders). Kauders setzte dann erstmals bewußt durch Dauerschlaf und prospektive Psychotherapie eine Zäsur zwischen Neurose und Zukunft. Die

Einführung von Sodium amytal in die psychiatrische Therapie durch Bleckwenn[2] führte dann zu den grundlegenden Arbeiten von Salomon und Mitarbeitern, Lindemann, Wagner, Lorenz und Mitarbeitern.[3] Stockert und Horsley haben dann zur Verbreiterung wesentlich beigetragen. Die weitere Zahl von Arbeiten ist dann unübersehbar. Die letzte größere Zusammenstellung findet sich bei P. B. Schneider.[4]

Die Technik ist eine einfache. Der Patient wird in einem ruhigen Zimmer niedergelegt, eines der injizierbaren Barbitursäurepräparate (Sodium amytal, Sodium pentothal, Evipan, Narconumal usw.) während der Exploration so langsam gespritzt, daß man ständig in Kontakt mit dem Patienten bleibt. Der Beginn der spezifischen Wirkung zeigt sich am subjektiven Gefühl des Betrunkenseins, einer eigentümlich müden Euphorie, der Schwierigkeit, die Augen offenzuhalten, den Artikulationsstörungen sowie der leichten Wortfindungsschwierigkeit. Manchmal ist es vorteilhaft, den Patienten für wenige Minuten einschlafen zu lassen und das Gespräch erst beim Aufwachen wieder fortzusetzen. Die von Schneider aufgezeigte Verschiedenwertigkeit der einzelnen Mittel (in der oben angegebenen Reihenfolge) spielt unseres Erachtens eine relativ geringe Rolle. Die Dauer einer Exploration beträgt ungefähr 35 bis 45 Minuten; nachher läßt man den Patienten am besten schlafen, da etwa für die Zeit von einer halben Stunde meist noch eine leichte zerebellare Ataxie, Nystagmus und mäßige psychische Enthemmung wie bei einem Alkoholrausch bestehen, allerdings ohne unangenehme vegetative Nebenerscheinungen. Für diagnostische und prognostische Zwecke kommt man meist mit einer Sitzung aus, für therapeutische benötigt man in der Mehrzahl der Fälle mehrere.

Das Indikationsgebiet ist ein breites: Fürs erste einmal wäre hier die Möglichkeit anzuführen, die Methode bei der Differentialdiagnose zwischen „organisch" und „funktionell" anzuwenden.

Fall 1: Herta N. Vollkommene Taubheit links, höhergradige Schwerhörigkeit rechts, die Angaben bei der Stimmgabelprüfung sind jedoch nicht verläßlich und die bei der Otaudionprüfung schwanken (Prim. Dr. E. H. Majer). Neurologisch o. B. Subokzipitale Encephalographie: Nach 50 ccm Lufteinbringung findet sich weder eine Füllung der Subarachnoidealräume noch der Ventrikel. Es ist lediglich median sagittal neben der Falx eine ganz schmale Luftsichel erweisbar (Prof. Dr. K. Weiss). Angesichts der Vieldeutigkeit des Krankheitsbildes wurde — noch vor der Encephalographie! — mit wenigen Kubikzentimetern Pentothal-Sodium ein Zustand leichten „Dämmerns" herbeigeführt, wobei sich nun erweist, daß Patientin in diesem Zustand nicht nur nicht besser hört, sondern im Gegenteil: erst jetzt ist eindeutig nachweisbar, daß sie auf Ablesen vom Mund angewiesen ist. Der Verdacht funktionellen Charakters bzw. funktioneller Ueberlagerung kann somit auf Grund des Verhaltens der Kranken in der narkodiagnostischen Situation endgülig fallen gelassen werden.

Fall 2: Eva M. Eigentümliche Ataxie mit eher extrapyramidalem Tremor und zeitweilig auftretender Aphonie, ein Bild, das sich bei weiterer Beobachtung als atypische hepatolentikuläre Pseudosklerose entwickelte und bei dem anfänglich vor allem wegen der grotesken Gangstörung der Verdacht auf Psychogenie bestand. Bei der Narkodiagnose war auch hier das Verhalten ein wesentlicher Hinweis auf die organische Genese der Erkrankung.

Uns will scheinen, als ob wir es hier mit einer gewissen Analogie zu tun hätten gegenüber den Angaben von H. Hoff,[5] denen zufolge sich die zerebellaren Symptome bei Patienten mit Kleinhirnerkrankung von denen der Stirnhirnerkrankten unter Umständen dadurch differenzieren lassen, daß unter der Wirkung von Barbitursäure erstere verstärkt werden, während letztere unbeeinflußt bleiben oder gar herabgesetzt werden. Dieses verschiedene Verhalten ist darauf zurückzuführen, daß im Falle zerebellarer Lokalisation der Herderkrankung die Wirkung der Barbitursäure sich zum zerebellaren Bild hinzuaddiert, wohingegen im Falle frontaler Lokalisation der Einfluß der Barbitursäure durch Blockierung der fronto-ponto-zerebellaren Bahnen im Bereich des Zwischenmittelhirns — bekanntlich dem Angriffsort der Barbitursäure — verhindert wird.

Eine Bestätigung unserer Vermutung über den Wirkungsmechanismus des Narkodiagnostikums bei der Differentialdiagnose „organisch-funktionell" erblicken wir in einer inzwischen erschienenen Mitteilung von E. John[6] über den Fall einer Patientin, die eine Encephalitis lethargica durchgemacht hatte, 24 Jahre hindurch beschwerdefrei war, dann wegen einer Krebsoperation eine Evipannarkose bekam und im unmittelbaren Anschluß daran an einem (seither fortschreitenden) postencephalitischen Zustandsbild erkrankte; John weist in diesem Zusammenhang darauf hin, daß die durch den encephalitischen Prozeß geschädigten Hirngebiete dem pharmakologischen Angriffspunkt des Evipans benachbart sind und diese topographischen Verhältnisse es verständlich erscheinen lassen, wenn die akute Noxe sich zur chronischen hinzuaddiert und so den bis dahin latenten postencephalitischen Parkinsonismus auslöst.

Der nächste Fall illustriert, im Gegensatz zu den beiden ersten, wie durch die Narkodiagnose und ihren therapeutischen Erfolg ein bisher als organisch aufgefaßtes Krankheitsbild sich als psychogen erweisen kann.

Fall 3: Karl K., 24 Jahre. Seit Oktober 1946 nach einer Bergtour anfallsweises Verziehen des Kopfes nach links, zeitweise Sprach- und Schluckstörungen, Verziehen des Mundwinkels nach links. Der Befund ergab einen Torticollis spasticus mit ticartigen Verziehungen und Kontraktionen der mimischen Muskulatur, der Sternocleidi und des Platysma. Wenn auch eine gewisse Schwäche des extrapyramidalen Systems angenommen werden konnte, so war doch ein wesentlicher psychogener Kern wahrscheinlich. Es gelang, durch 4 Evipanexplorationen mit suggestiv gestützter Uebungstherapie die Störung für jetzt $1^1/_2$ Jahre zu beheben, nachdem vorher von anderer Seite durch 1 Jahr hindurch alle Möglichkeiten einer Therapie vergeblich versucht worden waren. Die Zuckungen treten nur noch ganz vorübergehend bei besonderer Erregung auf.

Als zweiten Indikationsbereich möchten wir die Diagnose einer Simulation bzw. Dissimulation erwähnen und als dritten die Differenzierung von unklaren mutistischen Zuständen durch die Narkodiagnose. Einschlägige Fälle sind von dem einen von uns bereits an anderen Orten veröffentlicht worden,[1, 7] die Einschränkungen, die hierzu zu machen sind, werden noch zu besprechen sein. Einen weiteren (vierten) Indikationsbereich stellt unseres Erachtens die Möglichkeit dar, die Narkodiagnose prognostisch auszuwerten, was besonders in psychotischen Fällen unseres Wissens erstmalig von Harris und Mitarbeitern[8] beschrieben wurde. Sie fanden, daß ein gutes Ansprechen auf die Narkodiagnose mit großer Wahrscheinlichkeit einen Erfolg einer folgenden Schockbehandlung bedeutet. Auch wir haben den Eindruck gewonnen, daß sich beide Methoden, um einen geläufigen Vergleich aus der organischen Neurologie zu verwenden, etwa so verhalten (bzw. entsprechend zu verwenden sind), wie die diagnostische Novocainblockade des Sympathicus zur operativen Resektion. Diese Angaben sind seither laufend bestätigt worden. Der Schock läßt sich durch die Narkodiagnose allerdings ebensowenig immer ersetzen, wie die erwähnte Operation durch die temporären Ausschaltungen, wie der folgende Fall zeigen soll (vgl. Literaturverzeichnis 7).

Fall 4: Eine 30jährige Patientin mit einem schweren melancholischen Hemmungszustand war in der Evipanexploration etwas kontaktfähiger und konnte dann auch zum Essen leichter angehalten werden. Schockbehandlung war wegen einer Wirbelfraktur (nach Suizidversuch) nicht möglich. Der Hemmungszustand hielt zwar trotz entsprechender Behandlung mit der Narkodiagnose bis zu dem Zeitpunkt an, wo die E-Schock-Therapie durchgeführt werden konnte, besserte sich dann aber schon auf 4 Schocks hin sehr rasch. Die Patientin ist seit 1 Jahr voll geheilt.

Die gleichsinnige Wirkung von Narkodiagnose und Elektroschock bei Psychosen sowie das besondere Ansprechen speziell der Thymopsyche auf beide Behandlungsmethoden deutet wohl auf einen analogen Wirkungsmechanismus hin, in welche Richtung auch die elektroencephalographischen Befunde von Cremerius und Jung[9] weisen. Was nun den therapeutischen Wert der Narkodiagnose anbelangt, so liegt er vor allem in der Behandlung der Neurosen, wobei die Methode durch leichtere Kontaktfindung, durch die Aufdeckung von verheimlichten und in gewissem Sinne auch von verdrängten Regungen und schließlich durch Verbesserung des suggestiven

Kontaktes eine Psychotherapie erleichtert, beschleunigt und manchmal auch erst ermöglicht. Charakteristische Fälle finden sich in unseren früheren Arbeiten.[1,7] Die Angaben Schneiders, daß die Suggestibilität in der Narkodiagnose nicht erhöht ist, kann nach unseren Erfahrungen nicht ganz bestätigt werden, wie auch Testversuche[10] ergaben. Einer unserer eigenen Fälle erscheint uns diesbezüglich besonders instruktiv:

Fall 5: Hans H., 35 Jahre. Vor 2 Jahren, im Anschluß an eine fieberhafte Erkrankung, erstmaliges Auftreten einer Gangstörung. Keine Aufregungen od. dgl. aus dieser Zeit erinnerlich. War zweimal in einer Nervenheilanstalt, wo das erstemal der Verdacht auf Multiple Sklerose ausgesprochen, das zweitemal jedoch — auf den günstigen therapeutischen Effekt von Hochfrequenzbestrahlungen hin — ein funktionelles Zustandsbild angenommen wurde. Ein Nervenspezialist, bei dem er ebenfalls in Behandlung stand, verordnete reichlich Hormoninjektionen usw. Alles ohne Effekt. Derzeit läßt sich Patient von einem in der Provinz wundertätigen Kurpfuscher regelmäßig behandeln. Patient zeigt eine Gangstörung, die etwa an die eines schweren Falles von Erbscher Muskeldystrophie erinnert; er vermag überhaupt nur mit Hilfe zweier Krücken zu gehen. Dabei erweist sich der objektive neurologische Befund als durchaus negativ. Patient wird nun in der Vorlesung des einen von uns demonstriert, wobei ihm versprochen wird, er werde ein „Serum" injiziert erhalten, das — wie die Hörer bezeugen könnten — bereits in anderen Fällen ausgezeichnet gewirkt hätte. Daraufhin werden 5 ccm Pentothal-Sodium (schwächere Dosierung) langsam injiziert und Patient fortlaufend nach subjektiven Sensationen befragt. Er meldet nun, er spüre eine Leere im Kopf; dies machen wir uns sofort zunutze, indem wir ihm auseinandersetzen, die Leere im Kopf rühre davon her, daß nunmehr alle „Nervenkraft" vom Gehirn zu den Beinen hinabziehe — alsbald werde er fühlen, wie die „Lebenskraft" sich in den Beinen „konzentriere"; ob er es denn nicht ohnehin schon merke? „Ja — aber vorerst nur in den Oberschenkeln." Nach wenigen Minuten — die der Vortragende mit entsprechenden, aber durchwegs indirekten, „larvierten" Verbalsuggestionen ausfüllt — gibt Patient endlich an, die „Nervenkraft" habe die distalen Partien der unteren Extremitäten erreicht. Er wird, trotz der leichten „Umnebelung" aufgesetzt, es wird ihm aufgetragen, aufzustehen und — im Hörsaal, coram auditorio — umherzugehen, es wird ihm versichert, daß dies ohneweiters gelingen werde — und es gelingt: ohne Krücken und, nach einigem Zögern bzw. suggestiver Aufmunterung, auch ohne Unterstützung geht er ganz normal und läuft, freudestrahlend, seiner Frau, die ihn zu uns begleitet hatte, in die Arme. Er verabschiedet sich von uns und bedankt sich für die „Wunderheilung" bei — jenem Kollegen, der die Injektion vorgenommen hatte ...

Die diagnostische und die therapeutische Anwendbarkeit ist bei alledem schwer voneinander zu trennen. Als besonders charakteristisch hierfür sei der folgende Fall angeführt:

Fall 6: Herta K., 24 Jahre. Seit dem 9. Lebensjahr zunehmende Fettsucht, seit dem 19. Lebensjahr Fieberzustände unklarer Art. Mehrfache Durchuntersuchungen an verschiedenen internen Stellen ergaben keine ätiologische Klärung. Seit 1948 Zunahme der Adipositas, gehäufte Fieberzustände, die als zentral aufgefaßt wurden. Es wurde deswegen im Oktober 1948 auswärts eine Röntgenbestrahlung des Zwischenhirns durchgeführt. Daraufhin Erbrechen, Kopfschmerzanfälle bis zur Bewußtlosigkeit. Die Anfälle nahmen derart zu, daß am 1. November 1948 Aufnahme notwendig wurde. Der Befund war neurologisch im wesentlichen o. B., es bestand eine starke Adipositas, Barba virilis und vermehrte Körperbehaarung. Die Kopfschmerzanfälle, die sich täglich wiederholten, konnten nur durch Narkose kupiert werden und zeigten ungewöhnliches Ausmaß. Erst auf eine Encephalographie — die normale Verhältnisse ergab — trat ein langsames Abklingen der Schmerzanfälle ein. Eine Pneumoradiographie der Nebennieren (Prof. Uebelhör) konnte einen Tumor oder eine Hyperplasie derselben ausschließen. Am 23. Dezember wurde die Patientin gebessert entlassen. Einige Monate nach der Entlassung wurde die Anstalt verständigt, daß die Anfälle wieder aufgetreten waren. Eine Aufnahme wurde von der Patientin abgelehnt. Die eingehende Außenanamnese mit den Angehörigen ergab jetzt eine Reihe von schweren familiären Konflikten, die trotz eingehender Befragung früher nicht angegeben worden waren. Eine Narkodiagnose deckte nun zusätzlich weitere Schwierigkeiten, die bis dahin verheimlicht worden waren, auf und es gelang, in einmaliger Sitzung die Kopfschmerzanfälle, die vom behandelnden Arzt nur mit hohen Alkaloiddosen abgestoppt werden konnten, zum Schwinden zu bringen. Die epikritische Betrachtung läßt es als wahrscheinlich erscheinen, daß für die egozentrisch-infantile Patientin die anfänglich organisch durch die Röntgenbestrahlung bedingten Anfälle — diencephale Gefäßkrisen als Reizsymptom — sich bei psychischer Belastung als willkommenes Mittel zur Tyrannisierung und Ablenkung ihrer Umgebung erwiesen.

Als Kontraindikationen werden in der Literatur, soweit uns bekannt, nur somatische angegeben (allzu jugendliches Alter, Lebererkrankungen, Fieber). Wir haben in unserem Krankengut aber 2 Fälle, bei denen so schwere paranoide Erregungszustände nach der Evipanexploration beobachtet wurden, daß wir, ebenso wie bei der Hypnose, bei schwer Schizoiden nur dann zur Behandlung raten können, wenn der Patient bzw. seine Einstellung zum Therapeuten und zur Methode uns so bekannt ist, daß wir sicher sein können, daß keine Verschlechterung erfolgen kann. Die beiden Fälle werden ausführlich mitgeteilt werden (Seitelberger).

Zur Frage der Wahrheitsfindung in der Narkodiagnose haben wir bereits eingehend Stellung genommen.[1,11] Bekanntlich segelt die Methode der Narkodiagnose unter dem journalistischen Namen „Wahrheitsserum". Dieser Namensgebung liegt eine These zugrunde, die wir ansehen können als eine Variation des Satzes „in vino veritas" — also „in sero veritas". Nun, demgegenüber möchten wir vor allem feststellen und festhalten, daß sich mit Hilfe der Narkodiagnose allem Anschein nach keineswegs die — geistige — Wahrheit eines Menschen ekphorieren läßt, vielmehr nur seine seelische Wirklichkeit und auch innerhalb ihrer vorwiegend nur deren triebhafter Anteil. Zur Wahrheit eines Menschen gehören nämlich die Verdrängungen wesentlich mit dazu. Denn so wie nach Liebermann die Kunst des Zeichnens im Auslassen besteht, so besteht das Sein des Menschen nicht zuletzt im Unterlassen dessen, wozu es ihn drängt, im Verdrängen dessen, wozu es ihn treibt. Auch psychotherapeutisch ist weniger die Triebhaftigkeit — das Es — relevant, als vielmehr das, was das Ich damit anfängt. In der Narkoanalyse hat es aber auch schon aufgehört, etwas damit anzufangen. Hier wird zwar das Es zum Reden gebracht, aber das Ich zum Schweigen. Und wenn irgendwo, so gilt vom Menschen in der Narkoanalyse das Wort von Schiller: „Spricht die Seele, so spricht, ach, schon die Seele nicht mehr."

Dies zu berücksichtigen, ist darum nicht ohne Bedeutung, weil beispielsweise die Hypnose sehr wohl imstande ist, auch das geistig Unbewußte — und nicht etwa nur die unbewußte Triebhaftigkeit — zu ekphorieren. Man muß ja dabei nicht so weit gehen wie Kohnstamm — der seine Patienten bekanntlich in Hypnose zu veranlassen suchte, metaphysische Probleme zu lösen —, wenn man der Hypnose in diesem Sinne eine grundsätzliche Ueberlegenheit gegenüber der Narkodiagnose einräumen will; es soll nur festgehalten werden, daß die Narkodiagnose vornehmlich das Eshafte aus den Verdrängungen hervor zutage fördert, während die Hypnose, aber auch schon jede Traumanalyse, prinzipiell auch in jene unbewußten Tiefenschichten vorzudringen vermag, die der eine von uns[12] — im Gegensatz zum triebhaft Unbewußten — als das geistig Unbewußte, bzw. (im Gegensatz zur vegetativen) als die existentielle Tiefenperson bezeichnet hat.

Wir können somit sagen, daß die Narkodiagnose, soweit sie überhaupt Verdrängungen zu beheben imstande ist, also Unbewußtes bewußt macht, dies eigentlich nur hinsichtlich unbewußter Triebhaftigkeit besorgt — aber nicht hinsichtlich des geistig Unbewußten. Wie wir jedoch bereits vorhin zeigen konnten, geht es der narkodiagnostischen Methode von vornherein gar nicht einmal so sehr um die Behebung von Verdrängungen, als vielmehr im allgemeinen um die Durchbrechung von Hemmungen, was unseres Erachtens einen wesentlichen Unterschied ausmacht; denn im Falle einer Verdrängung wird das Es vom Ich „verdrängt" — im Falle einer Hemmung aber umgekehrt das Ich vom Es „gehemmt". Was jedoch jene Fälle anbelangt, bei denen es sich nicht um die Durchbrechung von Stuporen, vielmehr um die Entlarvung von Simulation bzw. Dissimulation handelt, wird ebenfalls nicht eine Verdrän-

gung behoben, nicht Verdrängtes bewußt gemacht, sondern Verheimlichtes: hier wird nicht Unbewußtes bewußt, sondern Ungesagtes.

Aber selbst wenn wir annehmen, daß sich auf narkodiagnostischem Wege tatsächlich „Wahrheit finden" lasse, ist es klar, daß dieser Wahrheit zwei Charakteristica fehlen würden: sie wäre 1. nicht immer die „volle" Wahrheit (siehe unten: Einstellungsabhängigkeit) und 2. wäre sie nicht immer die „reine" Wahrheit (siehe oben: Suggestibilitätseinfluß).*

Auch die Anwendung der Narkodiagnose zur Aufhellung von Amnesien wurde von uns bereits eingehend mit entsprechenden Fällen besprochen.[1] Wir kamen zu dem Ergebnis, daß psychogene Amnesien im allgemeinen gut aufhellbar sind, die Methode bei Kernschattenamnesien (Dattner und John) im Sinne Stranskys[13] aber versagt.

Zuletzt sei noch die viel diskutierte Frage der forensischen Anwendbarkeit besprochen. In einer ausführlichen Arbeit von berufener juristischer Seite[14] ist dies vor allem in Frankreich[15] und Amerika viel besprochene Problem für das österreichische Recht eindeutig im Sinne der Ablehnung beantwortet worden. Soweit dort medizinische Gründe angeführt wurden, können sie nur bestätigt werden. Denn abgesehen von der rechtlichen Ablehnung, kann vom psychiatrischen Standpunkt niemals die objektive Richtigkeit der Angaben in der Narkodiagnose garantiert werden.

Es bleibt uns nur noch jene Frage, die unseres Erachtens die wichtigste ist, inwieweit durch die chemischen Eingriffe in physiologisches und damit psychologisches Geschehen eine weitere Klärung psychischer Vollzüge möglich ist, d. h. welche Modellvorstellung als am ehesten angepaßt erscheint.

Hierzu wäre zu sagen: Wir fassen die Narkodiagnose als einen chemisch bedingten psychischen Ausnahmezustand auf, der charakterisiert ist durch eine Herabsetzung des Bewußtseinstonus,[16] Störung der Engrammbildung und Fixierung während des Bestehens des Zustandes — die obligate Amnesie für die Narkodiagnose! —, partielle Enthemmung für Mitteilungen bei gleichzeitiger Abnahme der Spontaneität der Sprachäußerung und artikulatorischen sowie amnestischen Schwierigkeiten. Lindemann und Malamud[17] gaben als charakteristisch für die Veränderungen der Reaktionen unter Amytal folgendes an: keine Veränderung der Perzeption, Richtung der Affekte mehr nach außen, verbesserte Kontaktfähigkeit, Zunahme der Mitteilsamkeit und Veränderung der Stimmung zum Heiter-Freundlichen. Die beiden Autoren betonen, wie viele späteren Untersucher auch, schließlich die Aufhebung der Angst. Wir konnten im übrigen experimentell nachweisen, daß Einstellungsfaktoren — zum Untersucher und zur Methode selbst — deren Ergebnis wesentlich beeinflussen können. Werden beide oder einer der beiden Faktoren abgelehnt, so ist diese Einstellung bei genügender Stärke über die ganze Zeit auch voller Amnesie wirksam, und es gelingt nicht, eine der angegebenen Wirkungsmöglichkeiten zu erzielen. Da man verpflichtet ist, den zu Untersuchenden und zu Behandelnden über die Methode aufzuklären, ist man auf die freiwillige Mitarbeit des Patienten angewiesen. Die relative Verschiedenheit der Ergebnisse, die berichtet werden, geht wahrscheinlich darauf zurück, daß man bei gänzlich Unvorbereiteten, die ohne Kenntnis des Verfahrens natürlich auch keine negative Einstellung dazu einnehmen können, zu anderen Ergebnissen kommt, als bei Patienten, die zwar der Narkodiagnose zustimmen, aber mit starken Vorbehalten für bestimmte Fragekreise dem Verfahren unterzogen werden.

Die experimentell-physiologischen Arbeiten über die Halbnarkose sind leider, soweit wir sie überblicken, spärlich. Jung[18] und Lemère[19] fanden eine vermehrte Rindenaktivität im EEG. Es ist sicher nicht möglich, auf Grund dieser Befunde schon Schlüsse zu ziehen. Die weitere Arbeit wird besonders darauf beruhen müssen, sichere elektroencephalographische Befunde der Rinden- und der Stammtätigkeit in verschiedenen Stadien der Narkodiagnose durchzuführen, um zu einer weiteren Klärung zu kommen. Vorläufig ist man gezwungen, anzunehmen, daß durch die Dämpfung des Hirnstammes eine unkontrollierte Aktivität der Hirnrinde besteht, als ob eine Hemmung weggefallen wäre oder als ob zuerst tiefere Schichten ausgeschaltet, das Neencephalon vor der Lähmung aber angeregt würde.

Diese physiologischen Mutmaßungen würden sich mit unseren obigen Behauptungen über das Wesen des psychologischen Vorganges beim narkodiagnostischen Verfahren recht gut in Einklang bringen lassen; weiteren Untersuchungen ist es vorbehalten, die Möglichkeiten der in Frage stehenden Methode auszuloten, um experimentelle Rückschlüsse auf das Schichtgefüge und den Stufenbau menschlichen Seelenlebens zu ziehen.

Mit all diesen Ausführungen hoffen wir, der bedingten Bedeutung und dem relativen Wert der Narkodiagnose gerecht geworden zu sein. Allein wir dürfen ihre Darstellung nicht abschließen, ohne uns darüber im klaren zu sein, daß der Versuch, seelischer Krankheit auf narkodiagnostischem Wege beizukommen, auch eine Versuchung bedeutet. Zweifellos hat unser Fach, hat die Neuropsychiatrie gegenwärtig einen Auftrieb erfahren durch jene modernen, zum Teil aber auch modischen Richtungen und Bestrebungen, zu denen neben der „Narkoanalyse" auch die „psychosomatische Medizin", die „biologische Psychologie", die „Psychochemie", die „Psychochirurgie" und die „Gruppenpsychotherapie" gehören. Aber all diese Methoden ersetzen nicht das, was Psychotherapie im bisherigen, im engeren Wortsinn ist. Wir wollen es daher nicht verabsäumen, vor einer Ueberschätzung der neueren Methoden zu warnen: sie sind letztlich entweder nur vorbereitende Hilfsmethoden oder vorläufige Notmethoden. Gewiß kann die Narkodiagnose eine Psychotherapie bedeutend erleichtern; gewiß kann das Skalpell des Hirnchirurgen in ansonsten aussichtslos erscheinenden Fällen den Kranken von einer krankhaften Affektivität oder Impulsivität unter Umständen so weit entlasten, daß er einer eigentlichen Psychotherapie überhaupt erst zugänglich wird (Stransky[20]); gewiß kann die Gruppenpsychotherapie bei ärztlichem Personalmangel oder, was aufs gleiche hinausläuft, in einer Zeit gewaltigen seelischen Notstandes breiter Massen — wie hierzulande und heutigentags — eine momentane Notlösung darstellen. Darüber hinaus jedoch möchten wir warnen vor einer Entwicklung, die man bezeichnen könnte als Chemisierung, Chirurgisierung und Kollektivisierung der Psychotherapie, also vor einem Ersatz der Psychotherapie durch „Psychochemie", „Psychochirurgie" und „Gruppenpsychotherapie". Sie alle können niemals das ersetzen, was mit Stolz den Namen „Psychotherapie" trägt und diesen Namen insofern auch mit Recht trägt, als Psychotherapie Dienst sein will an der Seele. Diesen Dienst können uns die Chemie und die Chirurgie — auch die „Psychochemie" und die „Psychochirurgie" — oftmals erleichtern, niemals ersparen.

Literatur: [1] Strotzka: Wien. Z. prakt. Psychol., I, 2, April 1949 (dort auch weitere Literatur). — [2] Bleckwenn: Arch. Neur. (Am.), 24 (1930): 365. — Derselbe: J. amer. med. Assoc., (1930): 1168. — [3] Lit. n. Sullivan: Amer. J. Psychiatry, 99 (1942): 3. — [4] Schneider: Dtsch. med. Rundschau, 3/3, 1949. — [5] Hoff und Schönbauer: Hirnchirurgie. Wien: F. Deuticke, 1933. — [6] John, E.: Wien. klin. Wschr., 1949, 61, 15: 231. — [7] Strotzka: Wien. med. Wschr., 1948, 98, 17/18. — [8] Harris, Horwitz und Milch: Amer. J. Psychiatry, 96/2, 1939. — [9] Cremerius und Jung: Nervenarzt, 1947. — [10] Strotzka: Wien. Z. Nervenhk. (im Erscheinen). — [11] Frankl: Sitzg. d. Ges. d. Aerzte in Wien am 25. 2. 1949, Wien. klin. Wschr., 1949, 61, 10: 160. — [12] Derselbe: Aerztliche Seelsorge. Wien:

* Uebrigens sind Täuschung und Lüge auseinanderzuhalten, wie Stransky (Wien. med. Wschr., 1937) besonders eindrucksvoll nachgewiesen hat.

F. Deuticke, 1946. — Derselbe: Psychotherapie in der Praxis. Wien: F. Deuticke, 1947. — Derselbe: Der unbewußte Gott. Wien: Amandus-Edition, 1948. — [13] Stransky: Wien. Z. Nervenhk., 1 (1949): 4. — [14] Novakovsky: JBl., (1949): 7. — [15] Tahon, R.: Ann. Méd. lég. etc., 4, 6, 1945; 1, 1946. — [16] Berze: Die Insuffizienz der psychischen Aktivität. Wien, 1914. — [17] Lindemann und Malamud: Amer. J. Psychiatry, XIII, 4, 1934. — [18] Siehe bei Stockert: Nervenarzt, 15, 1943. — [19] Lemère: J. Neurophysiol., I, 1938. — [20] Stransky: Wien. klin. Wschr., 1949, 61: 263.

Aus der I. Medizinischen Abteilung des Wilhelminenspitales in Wien
(Vorstand: Prof. G. Holler)

Schilddrüse, Jodstoffwechsel und Kreislauf

Von Prof. Dr. **G. Holler**

Mit 1 Abbildung

Die Schilddrüse dirigiert als inkretorisches Organ den Jodstoffwechsel. Sie speichert von allen Organen und Geweben speziell unter physiologischen Verhältnissen das meiste Jod (ein Zehntel bis ein Fünftel der Jodmenge des ganzen Körpers ist in ihr vorhanden). Sie bedarf, um richtig zu funktionieren, das Jod aufzunehmen und für ihre spezifischen Hormone (das Thyroxin und das Dijodtyrosin) zu verwerten, der Hilfe anderer Organe. Vor allem wird sie von vegetativen Nerven gesteuert und steht ferner mit der Hypophyse in sorgfältig abgestimmter Wechselwirkung. Diese beeinflußt mit ihrem thyreotropen Vorderlappenhormon die Thyroxinausschwemmung aus der Schilddrüse und bestimmt speziell die Größe der Schilddrüse. Zur Bildung ihres Hormons braucht die Schilddrüse anorganisch gebundenes Jod (Jodid), denn nur ionisiert kann es von ihr verwertet werden. Wir nehmen das Jod nun unter normalen Verhältnissen vornehmlich mit der Nahrung auf, in der es größtenteils in organischer Bindung vorhanden ist. Es befindet sich aber in der Leber eine Dejodase, dazu bestimmt, das Jod aus seiner organischen Bindung frei zu machen. So steht es jetzt der Schilddrüse zum Aufbau des Thyroxins zur Verfügung. Nach Fr. Brücke wird anorganisches Jod (sowohl das im Körper aus organischer Bindung gebildete als auch das schon als Jodid von außen zugeführte) wahrscheinlich unter der Wirkung einer Jodase in der Schilddrüse selbst ionisiert und so in den biologisch aktiven Zustand gebracht. In dieser Weise wird jetzt das Tyrosinmolekul in der Schilddrüse jodiert. Ein weiterer oxydativer Fermentprozeß führt zwei Moleküle Dijodtyrosin in Thyroxin über. Außer Jodid und dem daraus ionisierten Jod sind so in der gesunden Schilddrüse weiter von hier entstandenen organischen Jodverbindungen das Dijodtyrosin und das Thyroxin im Verhältnis 2 : 1 vorhanden. Diese beiden Hormone, mit denen die Schilddrüse in den Gesamtstoffwechsel eingreift, entfalten hier eine vielfach antagonistische Wirkung.

Das ist im wesentlichen unsere Vorstellung über den Jodstoffwechsel in der Schilddrüse, für den die hohe Affinität des Jodes zum Schilddrüsenparenchym von entscheidender Bedeutung ist. Nur dadurch vermag die Schilddrüse das Jod aus dem Blute an sich zu ziehen, in geeigneter Form als Jodid zu speichern und zur Bildung ihres Inkretes zu verwerten. Ich habe mit Fr. Singer schon vor 25 Jahren bei Jodspeicherungsversuchen nachweisen können, daß die physiologische Jodverteilung im menschlichen Organismus unter krankhaften Verhältnissen eine Abänderung dahingehend erfahren kann, daß unter anderem auch entzündlich oder degenerativ verändertes Gewebe in erheblichem Ausmaß Jod speichert. „Es ist also für die Wirkungsweise von verabfolgtem Jod nicht einmal allein seine chemisch-physikalische Konstitution, sondern neben dem Zustand der Schilddrüse auch die Verfassung des Gesamtorganismus mehr oder weniger mit entscheidend" (G. Holler und F. Scholl). Wir wissen aber schon seit langem, daß für grobe Abweichungen des Jodstoffwechsels einzig und allein Erkrankungen der Schilddrüse verantwortlich zu machen sind. Vor allem ist uns das Krankheitsbild in allen seinen Steigerungen bekannt, das entsteht, wenn die Schilddrüse ihr Jodbindungsvermögen mehr oder weniger eingebüßt hat. Es wurde früher und es wird auch heute noch vielfach die Ansicht vertreten, daß einzig und allein der Jodmangel (entstanden durch verringertes Jodvorkommen in unserer Umgebung, z. B. im Hochgebirge) die Kropfbildung in manchen Gebirgsgegenden, wo der Kropf endemisch ist, bewirkt. Daß dies für bestimmte Gegenden richtig ist, steht heute außer Zweifel. Daß aber der Jodmangel der Umgebung hier nicht als einziger Faktor für die Kropfbildung in Betracht kommt, ist schon dem Umstand zu entnehmen, daß in den Gegenden mit endemischem Kropfvorkommen wohl viele, aber bei weitem nicht alle Menschen Kropfträger sind. Wir haben uns also zu überlegen, welcher weitere Umstand für die Kropfentstehung verantwortlich zu machen ist, und ich werfe schon hier die Frage auf, inwieweit dabei unter anderem Ernährungsverhältnissen eine maßgebliche Rolle zufällt.

Die Autoren, die einseitig auf dem Standpunkt der Jodmangeltheorie stehen, übersehen, daß für die Synthese des Thyroxins nicht nur das Jod, sondern auch die Baustoffe für die Bildung des Tyrosins, das als Aminosäure ein Eiweißbestandteil ist, nötig sind. Die Versuche von McCollum und Mitarbeitern sowie speziell von W. C. Rose, die auch W. Stepp als entscheidend anführt, weisen darauf hin, daß der Nährwert der Eiweißstoffe von ihrem Gehalt an spezifischen Aminosäuren abhängt. „Diese Versuche machen es völlig klar, weshalb ein Eiweiß, das die eine oder mehrere dieser Aminosäuren gar nicht oder in zu geringen Mengen enthält, durch ein anderes Eiweiß ergänzt werden kann, das diese Aminosäuren aufzuweisen hat, dafür aber in bezug auf andere unterwertig sein kann" (W. Stepp). Für die Synthese des Thyroxins würde das also heißen, daß hier die Zufuhr von Eiweißen wichtig ist, die Tyrosin enthalten. Ich halte es für wichtig, auf diesen Umstand bei der Ernährung von Menschen und Tieren mit hypothyreoten Kröpfen (Myxödem) zu achten. Es ist weiter in Ueberlegung zu ziehen und gegebenenfalls auch zu versuchen, wie weit eine derart an Eiweiß und Aminosäuren (Tyrosin) reiche Diät mit oder ohne eine gleichzeitige prophylaktische Jodverordnung der Bevölkerung in Kropfgegenden Vorteile bringt.

Neben der Jod- und Tyrosinarmut der Nahrung und dem dadurch verringerten Jod- und Tyrosinangebot an die Schilddrüse als Bausteine für das Thyroxin gibt es noch eine Möglichkeit, wie hypothyreote Kröpfe entstehen: es kann durch einen der Schilddrüse feindlichen Stoff das Jodbindungsvermögen vermindert oder aufgehoben sein. Von solchen Antithyreoideastoffen kennen wir heute eine große Anzahl. Wir finden sie unter den Medikamenten (z. B. Sulfonamide, Amino-Thiazol und besonders Thioharnstoffpräparate, Rodan-Natrium u. a.), oder wir sehen solche Schilddrüsenschäden als Berufskrankheit, z. B. bei Arbeitern auftreten, die übermäßig fluorhaltigen Materialien ausgesetzt sind. Dasselbe gilt für das Methyl-Cyanat, und ebenso sehen wir bei Arbeitern in Sulfadiazolfabriken hypothyreote Kröpfe entstehen. Ein drittes Vorkommnis ist das, daß wir mit der Nahrung solche schilddrüsenfeindliche Stoffe in uns aufnehmen. Vor allem sind in bestimmten Gemüsesorten Stoffe enthalten, die bei längerer Einwirkung (besonders bei ausschließlichem Genuß solcher Gemüsesorten durch zumindest 2 bis 3 Monate) hypothyreote Kröpfe bis zum Vollbild des Myxödems bei Menschen und Tieren hervorrufen. Es ist in ihnen eine Kropfnoxe vorhanden, die vermutlich den Thioharnstoffen verwandt ist. Als solche Nahrungsmittel sind uns bekannt: bestimmte Kohlsorten, Weiß- und Rotkraut, Kohlrabi (Kohlrüben) Runkel- und Zuckerrüben, Erbsen, Bohnen, Linsen, Sojabohnen, Erdnüsse u. a.

Ich beobachtete in den Jahren 1942 bis 1943 mit meinen Mitarbeitern H. Fleischhacker und A. Mathis in Kriegsgefangenenlagern zwei Kropfendemien (eine in Wien, eine in Niederösterreich, mit zusammen 2500 erkrankten Menschen), wobei eine Großzahl der Kranken das

Vollbild des Myxödems bot. Ihre Ernährung hatte durch 9 Monate und länger nahezu ausschließlich aus Runkelrüben bestanden, und sie waren so in dieser langen Zeit ständig der Einwirkung der in diesen Rüben enthaltenen Kropfnoxe ausgesetzt. So entwickelte sich bei einer großen Masse von Menschen langsam das klassische Bild des Myxödems: auffallende Ermüdbarkeit, Schwäche und Schlaffheit, muskulär bedingte Adynamie, Gedunsenheit und Blässe des Gesichtes bei Ausdrucksarmut desselben, steifes Oedem vor allem im Gesicht, aber auch häufig übergreifend auf den ganzen Oberkörper und die oberen Extremitäten, selten auch auf die unteren Extremitäten.

Alle Kranken heilten nach Absetzen der schilddrüsenfeindlichen Kost (Runkelrüben) und Ersatz derselben durch ein eiweißreiches Regim (viel Fleisch) aus. Gleichzeitige Jodmedikation schien den Heilungsvorgang zu begünstigen. Bei Jodverordnung ohne eiweißreiche Diät blieb der Erfolg aus. Daß das Thyroxin in diesem Fall genützt hätte, ist anzunehmen (Substitutionstherapie). Wir haben es nicht verwendet, weil es uns erstens in so großen Mengen zur Behandlung von mehreren tausend Fällen damals gar nicht zur Verfügung gestanden wäre und weil uns der bei der Verordnung einiger weniger Fälle damit sicher zu erwartende Erfolg keineswegs eine entscheidende Antwort auf die Frage gebracht hätte, wodurch die Störung der Thyroxinsynthese in der Schilddrüse bei diesem Massenentstehen von Kröpfen bewirkt worden ist.

Für dieses Massenentstehen von Kröpfen bei Menschen stellen unsere Erfahrungen in der Tierpathologie eine lehrreiche Ergänzung vor, sowohl was das Auftreten von analogen Kropfendemien bei Tieren anlangt als auch was uns das Tierexperiment lehrt. Es berichtet z. B. Baumann und seine Schule, daß in der Gegend von Lilienfeld (und auch in anderen Gegenden) ein großes Ferkelsterben vor sich ging, weil nahezu alle Tiere mit Kropf und Myxödem tot geboren wurden oder kurz nach der Geburt zugrunde gingen. Die Erklärung hierzu finden wir, wie ich annehme, im Tierexperiment. Wenn wir einem schwangeren Muttertier (z. B. Hund) die Schilddrüse wegnehmen, so kommen die Jungen mit Kröpfen zur Welt. Durch die Thyreoidektomie des Muttertieres kommt es zu einer vermehrten Ausschwemmung von thyreotropem Hypophysenvorderlappenhormon, was eine Hyperplasie der Schilddrüse bei den Föten zur Folge hat. Es entstehen so Kröpfe. Bei den Schweinen in Lilienfeld haben die Muttertiere gleichfalls Kröpfe und die Jungen sterben mit Myxödem. Es besteht also hier ein analoger athyreoter (oder hypothyreoter) Zustand wie bei den thyreoidektomierten Tieren des Experimentes. Wir müssen also annehmen, daß die Thyroxinsynthese in der Schilddrüse bei den Schweinen in Lilienfeld gestört ist. Nach meiner eben gegebenen Feststellung muß es sich um einen Mangel an Bausteinen für das Thyroxin handeln, oder es ist die Jodaufnahme in die Schilddrüse behindert. Zunächst ist in der Gegend von Lilienfeld kein Jodmangel festzustellen (dasselbe gilt übrigens auch für das Massenkropfentstehen bei den Gefangenen in den Lagern in Wien und Niederösterreich). Dagegen war die Ernährung der Schweine in der Notzeit eine vor allem qualitativ (weniger quantitativ) ungenügende. Ich nehme an, daß sie eiweißarm (besonders arm an tyrosinhaltigem Eiweiß) war. Ebenso ist aber auch die Vorstellung nicht von der Hand zu weisen, daß in dem Futter der Tiere ein Stoff vorhanden war, der, analog den Thioharnstoffen, sich in der Schilddrüse verankert und dadurch die Bindung von Jod blockiert hat. Ein analoges Beispiel haben wir in der menschlichen Pathologie. Wenn wir einer schwangeren Frau große Dosen Thiouracyl durch lange Zeit geben, so bekommt sie einen Kropf und schließlich Myxödem und auch das Kind kommt mit Kropf zur Welt. Fr. Brücke vertritt die Ansicht, daß die Thiouracylwirkung dadurch zu erklären ist, daß dieses längere Zeit in der Schilddrüse haften bleibt, wodurch für diese Zeit die Jodaufnahme in dieselbe verhindert ist. Auch bei den übrigen derartigen Antithyreoideastoffen, von denen uns heute mehrere hundert bekannt sind, ist der Wirkungsmechanismus derselbe. In bezug auf die Intensität des Vorganges kommt es nach Fr. Brücke nur darauf an, daß der eine Stoff länger (z. B. Thiouracyl), der andere kürzer (z. B. Allyl-Thioharnstoff und Methyl-Cyanat) haften bleibt. McGinty und Sharp sind dagegen der Meinung, daß in der Wirkungsweise der Thioharnstoffe einerseits und des Methyl-Cyanats anderseits, insofern ein Unterschied zu verzeichnen ist, als bei ersteren die Speicherung des Jodes in der Schilddrüse normal vor sich geht, aber die Synthese des Jodes mit dem Eiweiß zur Bildung des aktiven Schilddrüsenhormons verhindert ist, während das Methyl-Cyanat die Speicherung des Jodides in der Schilddrüse unmöglich macht, den zweiten Teil des Vorganges, die Synthese des Schilddrüsenhormons dagegen unberührt läßt. Eine weitere Erklärung für die Thioharnstoffwirkung auf die Schilddrüsenfunktion ist die, daß die Wirkung der Dejodase in der Leber ausgeschaltet wird und so das Jod der Nahrung nicht in den biologisch-aktiven Zustand (als Jodid) überführt werden kann, wodurch dann der Schilddrüse das Jod für die Bildung ihres Hormons fehlt. Diese Auffassung hat ihre Berechtigung, wenn wir uns überlegen, daß eine unter Thiouracylwirkung stehende Schilddrüse bei gleichzeitiger Jodidmedikation dieses Jodid trotzdem speichert und dadurch auch ihre makroskopische und mikroskopische Form beeinflußt wird.

Wo immer aber auch der Angriffspunkt des Thiouracyls und der ihm verwandten Präparate mit Antithyreoideawirkung zu suchen ist, das eine steht fest, sie setzen die Funktion der Schilddrüse herab und schalten sie bei genügend langer und ausgiebiger Dosierung gegebenenfalls ganz aus (Myxödem). Dadurch kommt es zu vermehrter Ausschüttung von thyreotropem Hormon aus dem Hypophysenvorderlappen, was eine Hyperplasie der Schilddrüse (Kropfbildung) zur Folge hat. Wir kennen noch weitere tierexperimentelle Ergebnisse, die uns diese Zusammenhänge in derselben Weise klarlegen. Geben wir einem schwangeren Tier thyreotropes Hormon ein, so kommt es zum Absterben der Föten. Dieselben ersticken dabei, da auf den zusätzlichen Reiz des Hypophysenhormons die mütterlichen wie auch die fötalen Schilddrüsen so viel Thyroxin produzieren, daß die nötige Sauerstoffmenge von der Plazenta nicht geliefert werden kann. Die gleiche Gefahr besteht nach Grumbrecht und Löser auch bei Menschen.

An dieser Stelle sei auch auf die umfassenden Studien F. Blums über das Entstehen von sogenannten Kohlkröpfen bei Tieren hingewiesen. Dieser Autor konnte durch ausgiebige Verfütterung von Kohl und Kraut bei Kaninchen große Kröpfe erzeugen (ebenso A. M. Chesney, F. A. Clawson und B. Webster, Th. Wagner-Jauregg und E. Schreiber, Th. Wagner-Jauregg und J. Koch u. a.). Histologisch bot die vergrößerte Schilddrüse anfangs das Bild einer Struma diffusa parenchymatosa mit Kolloidschwund und hohem Epithelbelag der Follikel. Der Jodgehalt der Schilddrüse war zur selben Zeit verringert oder Jod war in ihr überhaupt nicht nachzuweisen. Später trat Basedowifizierung ein. F. Blum vertritt den Standpunkt, daß die Struma diffusa parenchymatosa beim Kaninchenkohlkropf einen Präbasedow vorstellt. Wird in diesem Stadium peroral oder subkutan Kaliumjodid zugeführt, so wird von der gewucherten Schilddrüse das biologisch aktive Jod assimiliert und zu ihrem spezifischen Jodeiweiß verarbeitet. In dieser Weise entsteht dann ein Basedow. Aber schon der Jodgehalt der Normalkost soll nach F. Blum genügen, um bei einem Kohlkropfkaninchen die Unterfunktion der Schilddrüse in Ueberfunktion umschlagen zu machen. Dazu lesen wir bei Th. Wagner-Jauregg und E. Schreiber sowie bei D. H. Kennedy, daß Allyl-Thioharnstoff bei Kaninchen bzw. Ratten jodfreie, vergrößerte Schilddrüsen mit Basedowstruktur hervorruft, während Benzyl-Thioharnstoff nur eine Struma diffusa parenchymatosa macht. Man vermag also mit Thioharnstoffen, ebenso mit bestimmten Gemüsesorten, in denen eine Kropfnoxe vorhanden ist, die vermutlich dem Thioharnstoff verwandt ist, bei genügend langer Verabfolgung hypothyreote Kröpfe und Myxödem zu erzeugen. Bei G. Holler, H. Fleischhacker und A. Mathis sehen wir, wie schon

oben erwähnt, dasselbe Bild in Form von Massenerkrankungen bei Menschen auftreten, die über 9 Monate lang ausschließlich mit Runkelrüben ernährt waren. Ich füge noch als wesentlich hinzu, daß bei Einwirkung von Thioharnstoff auf zuvor hypophysektomierte Tiere ebenfalls Hypothyreosen bis zum Myxödem zustande kommen, daß dabei aber die Kropfbildung ausbleibt. Auch dieses Beispiel zeigt, daß letzterer also an die vermehrte Ausscheidung von thyreotropem Hormon aus dem Hypophysenvorderlappen bei Unterfunktion der Schilddrüse gebunden ist.

K. E. Paschkis beschreibt nach langer Thiouracyleinwirkung bleibende Strukturveränderungen auch an der menschlichen Schilddrüse und ebenso weist Fr. Brücke auf morphologische Veränderungen in der Drüse hin: anfangs sieht man extreme Hyperaktivität des Parenchyms, bei monatelanger Wirkung kommt es zu bindegewebiger Entartung von Drüsenparenchym sowie zu Blutungen in die Drüse. Aus diesen beschriebenen Veränderungen resultiert entweder vorübergehende Unterfunktion des Organs oder es kann auch zu irreversibler Abnahme der Hormonbildung kommen. Ferner wird auf eine Vaskularisierung der Schilddrüse als Folge der Thiouracylwirkung hingewiesen, die sich klinisch durch Gefäßgeräusche zu erkennen gibt und manchmal auch eine Pulsation am oberen Schilddrüsenpol nachweisen läßt (E. C. Bartels). Schließlich haben Moncy und Rawson bei Ratten gezeigt, daß bei sehr prolongierter Thiouracylbehandlung Cystadenome sich bilden, „die die Möglichkeit maligner Entartung in sich bergen“.

Im wesentlichen ist über die Wirkung der Thioharnstoffe und ihrer Verwandten, deren Verordnung heute wohl die Therapie der Wahl bei der Behandlung der Hyperthyreosen geworden ist (als solche kommen heute hauptsächlich Thiouracylpräparate zur Anwendung), zu sagen: sie beeinflussen das klinische Bild und senken ganz besonders den Grundumsatz, verändern aber die Schilddrüse, deren Hyperplasie noch zunehmen kann, keinesfalls. Diese bleibt selbst nach Normalisierung des Grundumsatzes und selbst bei Erzeugung eines Myxödems (durch eine lange, sehr intensive Thiouracylwirkung) auch histologisch unverändert bestehen. Auch mit Jod, dessen Domäne sonst die Behandlung der hyperthyreoten Struma (Myxödem) ausmacht, können wir bei Basedow vorübergehend den Grundumsatz senken und die toxischen Erscheinungen zurückbilden. Dazu wissen wir, daß bei Jodmedikation nicht nur die klinischen Zeichen der Hyperthyreose (inklusive einer manchmal einsetzenden Verkleinerung des Kropfes) vorübergehend zurückgehen, sondern sich gleichzeitig auch das histologische Bild der Schilddrüse bessert. Wir entnehmen daraus einen gewissen Gegensatz in der Wirkungsweise des Thiouracyls und des Jodes. Der Erfahrene sieht sich, wie meine nachfolgenden Ausführungen zeigen sollen, in der Lage, daraus Vorteile für seine therapeutische Spekulation zu ziehen. Es resultiert daraus die kombinierte Anwendung von Thiouracyl und Jod, vor allem zur Vorbereitung auf die Operation bei Kröpfen, bei denen durch interne Medikation keine genügende Wirkung vor allem auf die Größenabnahme der Schilddrüse zu verzeichnen war. Wichtig erscheint es mir, nochmals hervorzuheben, daß es viele solche bekannte und jedenfalls noch mehr unbekannte Antithyreoideastoffe gibt. Die Thioharnstoffe (mit ihrem heute am meisten verwendeten Vertreter, dem Thiouracyl) und auch die in den bezeichneten Gemüsen enthaltenen Schilddrüsennoxen geben letzten Endes nur Beispiele dafür ab, wie voraussichtlich auch andere Schädlichkeiten (darunter jedenfalls auch Bakterien und ihre Toxine) auf die Schilddrüse einwirken und sie zu verändern vermögen. „Ich habe unter anderem die alimentäre Intoxikation herausgegriffen, um ein abgeschlossenes Bild der Schilddrüsenpathologie aufzuzeigen, wohl auch deshalb, weil sie mir als besonders häufige Ursache für die Schilddrüsenerkrankungen (speziell in Kriegs- und Notzeiten) in Betracht zu kommen scheint“ (G. Holler).

Ferner ist auf Grund dieser Erfahrungen im Tierexperiment, wie auch fußend auf unseren Beobachtungen über das Auftreten von Kröpfen unter dem Einfluß der Ernährung bei Menschen und Tieren eine sehr erfolgreiche Therapie der Hyperthyreosen entstanden und weit ausgebaut worden. Gestützt auf die nahezu durchwegs günstigen und vielfach ermutigenden Urteile in der Literatur und soweit als möglich unter Ausnützung der dort erprobten und empfohlenen Dosierung, habe ich mich in den letzten zwei Jahren bemüht, mir selbst ein Bild über den Wert dieser Antithyreoideapräparate (vor allem das Methyl-Thiouracyls) bei der Therapie der Hyperthyreosen zu verschaffen. Behandelt wurden von mir bis heute über 70 Fälle leichter, mittelschwerer und schwerer Hyperthyreosen, aber nur ein Fall von schwerem Vollbasedow.

Von Thiouracylpräparaten standen mir zu diesem Zweck zur Verfügung: Antago Thyroil „Laboratoire Toraude“, Paris; Thiomidil „Dr. A. Wander“, Wien; Alkiron „Vereinigte pharmazeutische Werke“, Prag; Thiuryl „Dr. A. Kutiak“, Wien. Außerdem verwendeten wir bei einigen Fällen mit gleich guter Wirkung das Amino-Thiacol-Präparat Abadol von „Specia“, Paris. Als wirksame Dosen finden wir in der Literatur am Beginn der Behandlung als Tagesdosis 600 mg Thiouracyl (= 24 Tabletten Thiomidil tagsüber verteilt) angegeben. Diese Dosis ist so lange zu verabfolgen, bis die nervösen toxischen Erscheinungen abgeklungen sind und der Grundumsatz zur Norm zurückgekehrt ist (M. Dunlop, E. C. Bartels u. a.). Hierzu ist im Mittel eine Verabfolgung dieser optimalen Dosis (als welche sie in der Praxis nach Konzentrations- und Ausscheidungsverhältnissen des Thiouracyls errechnet wurde) in der Zeit von 3 bis 4 Wochen nötig. Erst dann geht man mit der Tagesdosis langsam herunter, bleibt aber schließlich bei einer Erhaltungsdosis von 200 bis 100 mg täglich durch einige Monate stehen, bis alle thyreotoxischen Erscheinungen vollständig und anhaltend abgeklungen sind. Dann verringert man vorsichtshalber die Erhaltungsdosis auf 100 bis 50 mg täglich. Wenn bei Einhaltung dieser täglichen Thiouracylgabe durch 3 bis 4 Monate keine Zeichen für Hyperthyreose mehr aufgetreten sind, kann man versuchen, die Kur zu beenden. Wir sind aus Sparsamkeitsgründen, weil das Mittel bei uns nur sehr spärlich zu bekommen war und auch heute noch nicht reichlich zur Verfügung steht, mit weit geringeren Dosen ausgekommen. D. M. Kahler rät, bei ambulanter Behandlung nicht über eine Dosierung von 300 mg Methyl-Thiouracyl hinauszugehen. Ich selbst habe dementsprechend bei leichten bis mittelschweren Hyperthyreosen am Beginn der Behandlung mit täglich 5×2 bis 5×3 Tabletten Thiomidil (= 250 bis 375 mg) und nach erreichtem Erfolg mit allmählichem Abbau auf täglich 3×2 Tabletten (= 150 mg) als durch Wochen und Monate verabreichte Erhaltungsdosis regelmäßig das Auslangen gefunden. Die in der Literatur angegebenen hohen Dosierungen kann ich dagegen zur Behandlung ganz schwerer Fälle empfehlen.

Fall 1: F. E., 42jährige Frau, verheiratet, 2 Kinder, Menopause im 40. Lebensjahr, im Anschluß an den zweiten Partus. Aufgenommen am 5. September 1947. Mit 16 Jahren „Kopfgrippe“, mit 27 Jahren eitrige Appendizitis und Operation, seit $\frac{1}{2}$ Jahr beiderseitige Adnexitis, davon noch leichte Beschwerden. Seit 1 Jahr setzt auffallende Müdigkeit ein, Adynamie, Gewichtsabnahme von 13 kg in einem Jahr, starke Nervosität, erhöhte Reizbarkeit, viel Schwitzen, Herzklopfen.

Status praesens: Größe 163 cm, Gewicht 53 kg, Blutdruck 105/65, Puls 70—80/min. Schilddrüse in mäßigem Grad diffus in allen Lappen vergrößert, weich. Halsumfang 32 cm. Grundumsatz bei der Aufnahme am 6. September 1947: +36%. Blutbefund: Erythrozyten 4,100.000, F. I. 0·80, Leukozyten 8700 (3% Stabkernige, 62% Segmentierte, 3% Eosinophile, 0% Basophile, 26% Lymphozyten, 6% Monozyten).

Patientin erhält täglich dreimal 2 Tabletten Antago-Thyroil durch 18 Tage (insgesamt 108 Tabletten = 108 g). Der Grundumsatz senkt sich zunächst rasch und erreicht am 14. September 1947 +12%; dann wieder leichter Anstieg und nach Absetzen der Therapie noch weiter fortschreitende Abnahme des Grundumsatzes. Derselbe zeigt am 5. November 1947 (nach 10 Wochen) einen Normalwert von +1%. Die nervösen Erscheinungen schwanden vollständig, Patientin verließ am 24. September 1947 subjektiv und objektiv in sehr gutem Zustand das Spital. Gewicht bei der Entlassung 53·5 kg (Gewichtszunahme $\frac{1}{2}$ kg). Blutdruck 95/60,

Puls 70—80/min. Blutbefund (23. September 1947): Erythrozyten 4,300.000, F. I. 0·8, Leukozyten 7950 (5% Stabkernige, 65% Segmentierte, 2% Eosinophile, 0% Basophile, 22% Lymphozyten, 6% Monozyten). Die Palpation der Schilddrüse ergab keine wesentliche Aenderung an Konsistenz und Größe. Es hatte eher den Eindruck, daß das Organ kleiner geworden ist. Halsumfang am 11. August 1947: 31 cm, am 20. September 1947: 30 cm.

Fall 2. D. H., 61jährige Patientin, ledig, Menopause im 49. Lebensjahr. Aufgenommen am 28. Juni 1948. Bis zur jetzigen Erkrankung immer gesund. Im Juli 1947 setzten Anfälle von Herzklopfen ein. Patientin wird sehr nervös und gibt an, daß sich im Verlauf der letzten 3 Monate ihr Halsumfang vergrößert habe.

Status praesens: Blutdruck 180/100, Pulsfrequenz 80—90/min. Ekg. und Herzröntgen normal, feinschlägiger Tremor der Hände, keine Augensymptome, mittelstarke diffuse Hyperplasie der Schilddrüse in beiden Lappen bei normaler Konsistenz und geringer Einengung der Trachea. Keine Venenstauung am Hals. Halsumfang 32 cm, Gewicht 57·5 kg. Grundumsatz bei der Aufnahme am 29. Juni 1948: + 25%. Blutbefund: Erythrozyten 3,580.000, F. I. 1, Leukozyten 2900 (2% Stabkernige, 53% Segmentierte, 1% Eosinophile, 0% Basophile, 42% Lymphozyten, 2% Monozyten).

Patientin erhält durch 17 Tage täglich viermal 2 und anschließend durch 33 Tage täglich fünfmal 2 Tabletten Alkiron.

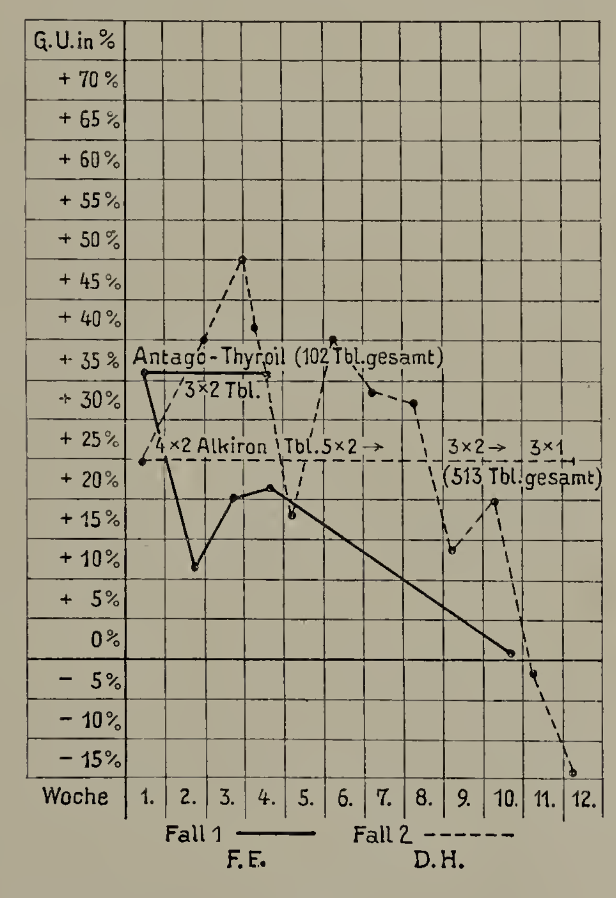


Abb. 1

Der Grundumsatz zeigt zunächst, im Verlauf der folgenden 2 Wochen, einen Anstieg auf 50%, senkt sich aber in der folgenden Woche auf 17% und dann neuerlicher Anstieg auf 40%; schließlich am 26. Juli 1948 Abfall auf + 8%. Wir gaben jetzt als Unterhaltungsdosis durch 2 Wochen täglich dreimal 2 Tabletten und anschließend durch $1^1/_2$ Wochen täglich dreimal 1 Tablette Alkiron (insgesamt 513 Tabletten, d. s. 25·65 g). Die Kurve des Grundumsatzes zeigt anschließend noch einen weiteren Abfall mit einem Tiefwert am 16. September 1948 von — 14%. Blutdruck nach einmonatiger Behandlung am 13. September 1948: 175/90. Gewicht bei der Entlassung 60 kg, Halsumfang 32 cm, auch palpatorisch keine Veränderung an der Schilddrüse. Die reichlichen nervösen Zeichen, die die Patientin bei der Aufnahme bot, klangen unter Alkironeinwirkung rasch ab. Die Patientin verließ am 6. August 1948 beschwerdefrei das Spital. Blutbefund (12. März 1948): Erythrozyten 4,100.000, F. I. 0·9, Leukozyten 3750 (3% Stabkernige, 52% Segmentierte, 1% Eosinophile, 0% Basophile, 42% Lymphozyten, 2% Monozyten). 21. Juli 1948: Erythrozyten 4,100.000, F. I. 0·91, Leukozyten 4000 (3% Stabkernige, 58% Segmentierte, 1% Eosinophile, 0% Basophile, 36% Lymphozyten, 2% Monozyten).

Wie bei diesen beiden Kranken (Fall 1 und 2) konnten auch bei allen anderen bald früher, bald später ausgesprochen günstige Resultate erzielt werden. Ein dauerndes Versagen der Therapie war bei keinem einzigen Fall zu konstatieren. Besonders auffallend war der rasche Rückgang des Grundumsatzes (siehe Tabelle), der nervösen Symptome und das damit verbundene Wohlbefinden. Bei den meisten Fällen wurde eine mehr oder weniger deutliche, in manchen Fällen aber beachtliche Gewichtszunahme (bis 7 kg) erzielt. Erhöhter Blutdruck zeigte Tendenz zur Abnahme. Bei einigen Fällen war diese Abnahme besonders auffallend. Dagegen hat das Thiouracyl gewöhnlich keinen günstigen Einfluß auf die Schilddrüsenhyperplasie gezeigt und der Halsumfang blieb in den meisten Fällen unverändert. Bei einigen Fällen konnte ich sogar eine deutliche Zunahme des Halsumfanges feststellen. Besonders bei leichten Fällen und niedriger Dosierung des Thiouracyls nahm die Hyperplasie der Schilddrüse ab. Vor allem bei starker Ueberdosierung entsteht nach D. M. Dunlop ein Myxödem und dazu ein Kropf.

In der Literatur wird gefordert, bei Thiouracylbehandlung fortlaufend den Grundumsatz und das Blutbild zu kontrollieren. Das Thiouracyl verbindet sich nach Fr. Brücke mit den Leukozyten und es kann in dieser Weise zu einer Agranulozytose kommen. Wir finden diesbezügliche Angaben mehrmals in der Literatur, allerdings bei Anwendung ganz großer Thioharnstoffdosen und kaum mehr seit Einführung des weit weniger giftigen, aber trotzdem auf die Schilddrüse sehr wirksamen Methyl-Thiouracyls. Ich habe bei meiner vorsichtig durchgeführten Thiouracylmedikation keine bedrohlichen Knochenmarksschädigungen zu sehen bekommen, wenn auch eine leichte Abnahme der Leukozytenzahl manchmal vorübergehend zu konstatieren war. Die Erythrozyten nahmen unter dem Einfluß des Thiouracyls manchmal sogar zu. Fieber beobachtete ich bei 7 Fällen, bei 2 Fällen trat gleichzeitig mit dem Fieber ein Exanthem auf.

Wo bei Hyperthyreosen, wie häufig, eine Verkleinerung der hyperplastischen Schilddrüse durch Thiouracylmedikation nicht zu erzielen ist, diese aber aus kosmetischen Gründen oder wegen Behinderung der Atmung sowie zu großer Belastung des Kreislaufes nötig geworden ist, dort ist eine kurze (höchstens zweiwöchige) interimistische Jodbehandlung (1mal täglich 10 Tropfen Lugol) als Vorbereitung auf die unmittelbar folgende Operation der Thiouracylkur anzuschließen.

Es wirft sich hier weiter noch die Frage auf, ob und inwieweit wir imstande sind, den mit Thiouracyl bei Hyperthyreosen zu erzielenden Erfolg durch eine zweckentsprechend eingestellte Diät zu unterstützen. Es ist daran zu denken, daß speziell der Genuß derjenigen Gemüse, deren dreimonatige ausschließliche Verfütterung bei Tieren Kohlkröpfe erzeugt, bei Hyperthyreosen des Menschen eine günstige Beeinflussung des Schilddrüsenleidens und damit auch des Kreislaufes zur Folge hat. Interessant ist, dazu festzustellen, daß schon lange vor der Einführung der heute modernen Antithyreoideapräparate und schon lange vor unserem Wissen über das Entstehen von Kohlkröpfen in der Literatur in Fällen von Basedow und überhaupt thyreotoxischer Einstellung ein lakto-vegetabiles Kostregime empfohlen wurde und auch heute noch von erfahrenen Aerzten vielfach eingehalten wird. Allerdings konnte F. Blum bei jungen Hunden (also bei Fleischfressern) durch einseitige Verfütterung mit Weißkraut große hypothyreote Kröpfe erzeugen. Gleichzeitige Verfütterung von Fleisch verhindert aber bei diesen Tieren die Kropfbildung. Es ist daran zu denken, diese im Tierexperiment gewonnene Erfahrung zur Festsetzung einer Diätotherapie der Hyperthyreosen zu verwerten. Der Vorschlag einer lakto-vegetabilen Diät fußte seinerzeit auf rein praktischen Erfahrungen, er deckt sich aber, wie man sieht, mit den Ergebnissen des Tierexperimentes und ist aus diesen Gründen nach meiner Erfahrung zu befürworten.

Bei schweren Formen von Hyperthyreosen stoßen wir auf Kreislaufstörungen, auf Störungen des Zuckerstoffwechsels und auf A-Vitaminmangelzustände durch zu großen A-Vitaminverbrauch. Diese Folgen der übermäßigen Schilddrüsenfunktion bedürfen unter Umständen einer besonders symptomatischen Behandlung; sie heilen aber aus, wenn die krankhafte Funktion der Schilddrüse durch Thiouracyl für längere Zeit beseitigt oder dauernd aufgehoben ist.



CHEMOMEDICA

CHEMIKALIEN- UND ARZNEIMITTEL-VERTRIEBSGESELLSCHAFT

CREUTZBERG & CO.

Depot für Österreich der

Barnet Ensign Ross Ltd., London
Biddle, Sawyer & Co. Ltd., London und New York
British European Pharmaceutical Co. Ltd., London

(Allen & Hanburys Ltd., Boots Pure Drug Co. Ltd., The Britisch Drug Houses Ltd., Evans Medical Supplies Ltd., Vitamins Ltd.)

Medicinalco A/S, Kopenhagen
Mersons (Sutures) Ltd., Edinburgh
Novo Terapeutisk Laboratorium A/S, Kopenhagen
Chas. Pfizer Co. Inc., New York

Wien I, Wipplingerstraße 25 **Ruf U 20-2-93**

An Fa. BIRUPHA Ges. m. b. H. Erzeugung u. Vertrieb chem.-pharm. Präparate
Wien 3.

Betrifft: THEOSKLERAL

"THEOSKLERAL" wurde bei einer schweren, durch Jahre bestehenden Dauerhypertonie (fixierter Hochdruck) mit Zeichen einer cardialen Insuffizienz (Stauungsbronchitis, ausgeprägte Oedeme usw.) erfolgreich zur Anwendung gebracht.

Ebenso bei einer Patientin mit Coronarspasmen (psych. Überlagerung) zeigte sich nach 1 Tabl. "THEOSKLERAL" täglich eine vollkommene Heilung (Beschwerdefreiheit, Leistungsfähigkeit), die nun schon 3 Monate anhält.

THEOSKLERAL
VASOREGULANS
BIRUPHA
RHINOREN
CORDIGA
EPHEDRIN
FLAVANOIN
PHENACETAL
PROVAGIN

Als Kontraindikation gegen Methyl-Thiouracylbehandlung werden Leberschäden und schwerer Exophthalmus, der sich trotz Rückgang des Grundumsatzes verschlechtern kann, angegeben. Ich füge als Kontraindikation auch die Dekompensation des Kreislaufes bei großen Strumen an (ebenso D. M. Dunlop). Was den Leberschaden anlangt, so möchte ich darauf hinweisen, daß Rössle die seröse Durchtränkung der Leber (seröse Hepatitis) zuerst beim Morbus Basedow nachgewiesen hat. Schließlich warne ich, schwangere Frauen mit Thiouracyl zu behandeln. J. C. Eaton beschreibt einen Fall, bei dem eine schwangere Frau, die längere Zeit mit Thiouracyl behandelt worden war, ein Kropfkind gebar (analog den Beispielen in der Tierpathologie).

Die Behandlung der Hypothyreosen (auch des Myxödems) wird mit Schilddrüsenpräparaten (vor allem mit Thyroxin) und mit anorganischen Jodpräparaten durchgeführt. Bei ersteren handelt es sich um eine Substitutionstherapie, bei letzteren kommt es durch das Jod zu einer Anregung der Schilddrüsenfunktion. „Diätetisch wird ein salzarmes, mehr vegetarisch orientiertes, aber nicht ganz fleischarmes Regime bei Fettbeschränkung empfehlenswert sein" (R. Schmidt). Nach meinen Erfahrungen vor allem bei den Myxödemkranken in den Gefangenenlagern empfehle ich eine recht fleischreiche Diät und achte darauf, daß Gemüse, von denen wir wissen, daß sie Kropfnoxen enthalten (wie Kohl, Kraut, Rüben usw.), aus der Diät möglichst wegbleiben. Medikamentös verordne ich 1 bis 2 Tabletten Glandula thyreoidea „Merck" (à 0·1 g) täglich oder Thyroxin „Roche" am besten als Injektion ein- bis zweimal täglich 1 Ampulle (à 1 mg). Weniger gut wirkend sind Thyroxintabletten (à 1 mg), davon ein- bis zweimal täglich 1 Stück. Jod gebe ich als Lugolsche Lösung, davon einmal täglich 10 gtt. Wir sehen unter der Wirkung von Jod und Thyroxin nicht nur die hypothyreoten Krankheitszeichen schwinden, sondern unter Umständen auch die Kröpfe sich verkleinern oder auch ganz verschwinden. Wo dies nicht oder nicht anhaltend gelingt, wo die Struma kosmetisch stört, wo sie die Trachea komprimiert oder durch Druck auf die großen Halsgefäße eine Einflußstauung mit Erweiterung der oberflächlichen Halsvenen hervorruft, wenn eventuell sogar Zeichen für Kompression der Vena cava superior vorliegen oder wo eine Rekurrensparese oder ein Hornerscher Symptomenkomplex (entstanden durch Druck auf die Nerven) den Verdacht auf Malignität des Kropfes erwecken, dort bedürfen wir der Hilfe des Chirurgen.

Dieselben Indikationen zur Operation gelten auch für überfunktionierende Kröpfe, nur daß hier eine geeignete Vorbereitung dem chirurgischen Eingriff vorausgehen soll, um die toxischen Erscheinungen abzuschwächen und dadurch die Gefahren der Operation zu verringern, wohl auch Todesfälle zu vermeiden. Wir können das mit Methyl-Thiouracil, wie nach den bisherigen Ausführungen verständlich, in der gebräuchlichen Dosierung erreichen. Von den verschiedenen Empfehlungen zitiere ich die von E. C. Bartels, weil sie mir die zweckentsprechendste scheint: man soll Thiouracyl so lange geben, bis alle thyreotoxischen Erscheinungen verschwunden sind und der Grundumsatz einen Monat lang normal ist, und dann operieren. Dabei stört den Operateur aber die durch Thiouracyl hervorgerufene starke Vaskularisierung der Schilddrüse. Dies läßt sich durch eine kombinierte Thiouracyl-Jodkur beheben. Manche Autoren lassen die beiden Medikamente zu diesem Zweck gleichzeitig nehmen (E. C. Bartels). Ich bevorzuge die Methode von D. M. Dunlop. Dieser läßt Thiouracyl bis zur Beherrschung aller thyreotoxischen Symptome (vor allem bis zur Normalisierung des Grundumsatzes) nehmen. Ist dann die Schilddrüsenhyperplasie unverändert geblieben oder hat sich eventuell sogar vermehrt, so läßt er nach einer unmittelbar anschließenden 10tägigen Jodbehandlung sofort die Operation folgen. Vor Bekanntwerden der Thioharnstoffwirkung auf die Schilddrüse, die dadurch an der Synthese ihres Hormons behindert wird, hat es sich eingebürgert, eine kurz dauernde Jodmedikation bei hyperthyreoten Strumen der Operation vorauszuschicken. Der Umstand, daß wir auch dadurch, wenn auch nur sehr vorübergehend, aber rasch, eine Abschwächung der toxischen Erscheinungen bei Morbus Basedow erreichen und thyreotoxische Reaktionen während und nach der Operation zu verhindern vermögen, läßt die Methode durchaus in günstigem Licht erscheinen. Ich bin aber der Ansicht, daß die neue kombinierte Jod-Thiouracylmedikation gegenüber der alten präoperativen, einfachen Jodverordnung einen Fortschritt bedeutet. Auch bei jeder Art der Jodmedikation ist es wichtig, den Kropfkranken fortlaufend genau zu beobachten. Was nämlich schon aus den Ergebnissen der Tierexperimente Blums hervorgeht, das kann sich vor allem bei unvorsichtiger (zu hoch dosierter oder zu lange fortgesetzter) Jodverordnung gelegentlich ereignen. Man sieht die Jodwirkung sozusagen plötzlich entgleisen und es entwickelt sich so das Krankheitsbild einer dann nicht selten schweren Thyreotoxikose, die sich heute allerdings mit Thiouracyl wirksam beherrschen läßt, früher aber ein schweres, nicht leicht aufzuhaltendes Krankheitsbild vorstellte.

Die Gegner der Jodprophylaxe des Kropfes mit jodiertem Salz (Vollsalz) führen gleichfalls an, daß auch dabei Jodvergiftungen zu beobachten sind (A. Kocher u. a.). Mir selbst sind derartige Vorkommnisse nicht begegnet, theoretisch halte ich sie aber für absolut möglich und muß den diesbezüglichen Angaben in der Literatur Glauben schenken. Die Jodsalzprophylaxe soll daher auf Gegenden beschränkt bleiben, in denen der Kropf endemisch ist und der Jodmangel in der Umwelt tatsächlich nachgewiesen ist. Dort soll aber im Sinne meiner obigen Ausführungen auch auf die Tyrosinprophylaxe (neben Jod der zweite Baustein des Thyroxins) Bedacht genommen werden und hierzu der Bevölkerung Gelegenheit zu täglichem Fleischgenuß geboten werden. Im ganzen scheint mir die Jodsalzprophylaxe des Kropfes keine so überzeugenden Resultate gezeigt zu haben, daß man die Gefahren, die sie zweifelsohne in sich schließt, allenorts rechtfertigen kann. Sie soll auf Gegenden beschränkt bleiben, die sie brauchen. In Notzeiten, nach den Kriegen, wo die Bevölkerung an Lebensmittelmangel leidet, ist stets ein vermehrtes Kropfvorkommen zu beobachten. Dies läßt sich jetzt bei uns und ließ sich auch nach dem ersten Weltkrieg nachweisen, trotzdem damals unter dem Schutz der Persönlichkeit J. Wagner-Jaureggs die Jodsalzprophylaxe in Oesterreich sehr energisch und verbreitet durchgeführt wurde. Ich bin also dafür, die Jodsalzprophylaxe auf ausgesprochene Kropfendemiegegenden mit Jodmangelnachweis zu beschränken (auf Gegenden, in denen speziell die großen Knotenstrumen ohne thyreotoxische Erscheinungen zu Hause sind).

Es ist verständlich, daß ein durch Ueberfunktion der Schilddrüse vergifteter Stoffwechsel die Kreislauforgane in Mitleidenschaft zieht. Myokardschäden mit allen ihren Folgeerscheinungen gehören daher in das Krankheitsbild der Hyperthyreosen. Aber auch im Kapillargebiet und in den dieses beherrschenden vegetativen Nerven lassen sich degenerative Veränderungen nachweisen (C. Coronini). Letztere sind es jedenfalls, die dem Krankheitsbild der Hyperthyreosen das vasoneurotische Gepräge verleihen (Tachykardie, hüpfender Puls, Dermographismus, starkes Schwitzen, leichte Ermüdbarkeit, Uebelkeits- und Schwächezustände, Kopfschmerzen usw.). Erkrankung der Nerven allein schon zieht Schäden der von ihnen versorgten Organe (in diesem Fall an Herz und Gefäßen) nach sich. So erscheint es z. B. ohneweiters verständlich, daß die durch abnorme nervöse Erregungen verstärkte und beschleunigte Herztätigkeit ihrerseits bei Hyperthyreosen zu Herzhypertrophie und Herzdilatation (zu letzterer bei toxisch geschädigtem Herzmuskel um so früher) führt. Analoges gilt auch zum Teil für die Herzveränderungen bei Hypothyreosen (speziell beim Myxödem), deren Stoffwechsel durch den Ausfall der Schilddrüsenfunktion gleichfalls abwegig ist. Als ein Ausdruck dafür gilt uns z. B. die Veränderung des Eiweißblutbildes, des morphologischen Blutbildes und der A-Vitaminmangel (in diesem Fall hervorgerufen durch Störung der A-Vitaminbildung aus dem Karotin) usw. Wir nehmen daher an, daß auch hier abnorme Schilddrüsenstoffe

oder sonstige von der abnormen Schilddrüsenfunktion hervorgerufene Stoffwechselprodukte in Wirkung treten. So vermögen krankhafte Verhältnisse der Schilddrüse Herz- und Gefäßstörungen durch endogen-toxische Einflüsse hervorzurufen. Sie bewirken zunächst Aenderungen der Herztätigkeit; es kommt zu Herzklopfen, Kurzatmigkeit und Pulsunregelmäßigkeiten mit folgender Hypertrophie und Dilatation des Herzens.

Wir haben in der Kreislaufpathologie einen recht eindrucksvollen Hinweis darauf, daß schon eine normal funktionierende (und dementsprechend noch mehr eine überfunktionierende) Schilddrüse das Herz belastet. Wenn wir bei schwer dekompensiertem Kreislauf (vor allem bei dekompensierten Mitralfehlern, aber auch bei allen Arten nur muskulärer Herzinsuffizienz), wo sonst alle Hilfe versagt, die Schilddrüse wegnehmen, so beobachten wir häufig Rückgang aller Dekompensationszeichen und einen oftmals über Jahre hinaus anhaltenden vollen therapeutischen Erfolg (eingeführt von dem Amerikaner Blumgart im Jahre 1933). Zur Erklärung dieses Erfolges der Thyreodektomie bei dekompensiertem Kreislauf stellen wir uns vor, daß nach der Operation das Herz durch die Reduktion des Gesamtsauerstoffverbrauches entlastet wird. Dementsprechend läßt sich bei operierten Fällen eine Herabsetzung des Sympathicustonus, des Sauerstoffbedarfes bei Arbeit und des Herzminutenvolumens nachweisen. Das kann man unter Umständen auch mit einer lang dauernden Thiouracylbehandlung erreichen, ohne den Patienten den Gefahren einer Operation aussetzen zu müssen (E. P. Sharpey und Schafer, K. Fellinger, G. Holler, D. M. Kahler). Empfohlen werden hierzu höhere Dosen von Methyl-Thiouracyl (1 bis 2 g täglich).

Abgesehen von der endogen-toxischen Schädigung des Herzmuskels durch abwegige Schilddrüsenfunktion belasten aber große Kröpfe auch rein mechanisch die Organe des Kreislaufes. Hier sind die Folgeerscheinungen des Druckes zu nennen, welchen vor allem die Struma diffusa congenita der Erwachsenen und die Knotenstruma in Kropfendemiegegenden auf die Nachbarorgane ausübt. Dieser wirkt sich vor allem auf die Trachea aus und kann zu starker Einengung ihres Lumens und damit zu Atemnot mit inspiratorischem und exspiratorischem Stridor führen. Die Trachealkompression setzt Stauung im kleinen Kreislauf und führt zu dem Zustand, den A. Kocher seinerzeit als „dyspnoisches Kropfherz" beschrieben hat. Besonders bei der Struma congenita, aber auch sonst bei großen Kröpfen kommt es so zu einer bedeutenden Dilatation des rechten Ventrikels, die klinisch und röntgenologisch nachweisbar ist und elektrokardiographisch Herzmuskelschäden erkennen läßt. Im Endstadium kommt es zu schwerer kardialer Dekompensation.

Der Druck einer Struma auf die großen Halsgefäße macht vor allem eine Erweiterung der oberflächlichen Halsvenen. Speziell bei doppelseitiger intrathorakal gelegener Knotenstruma kommt es zu besonders starker Einflußstauung. Wird dabei die Vena cava superior mitkomprimiert, so drückt sich dies durch starke Schwellung (Oedem) und Zyanose vor allem des Gesichtes, dann auch der Brust und der Arme aus. Dazu kommen Kopfschmerz, Eingenommenheit und Schwindel. Der Druck auf die Gefäße wirkt sich ferner auf den kleinen Kreislauf aus, auch dadurch entsteht wieder kardiale Dyspnoe; der Blutdruck wird sehr labil, es können Pulsarrhythmien auftreten und es kommt in dieser Weise zum Stauungskropfherz, wie es vor vielen Jahrzehnten schon von Kraus beschrieben wurde.

Literatur: Bartels, E. C.: New Engld J. Med., 1. Jan. 1948. — Derselbe: Mediz. Nachrichten a. d. Vereinigten Staaten, 69, 19. Jan. 1949. — Baumann, R.: Wien. Tierärztl. Mschr., 34 (1947): 208, 264; 35 (1947): 316; 35 (1948): 585. — Blum, F.: Schweiz. med. Wschr., 73 (1943): 1046. — Brücke, Fr.: Wien. klin. Wschr., 1947, 43: 709. — Chesney, A. M., Claroson, T. A. und Webster, B.: Bull. Hopkins Hosp., Baltim., 43 (1928): 261, 278, 291. — Dunlop, D. M.: Edinbgh „Praktitioner", (1948): 398. — Eaton, J. C.: Lancet, 1 (1945): 171. — Grumbrecht und Löser: Arch. Gynäk., (1938): 167, 199, 373. — Holler, G. und Scholl, Fr.: Wien. klin. Wschr., 1947, 20. — Holler, G. und Singer, Fr.: Biochem. Z., (1923): 139. — Holler, G., Fleischhacker, H. und Mathis, A.: Zimmer, Wehrmedizin, 3: 525ff. — Kahler, D. M.: Med. Klin., München, 13. Febr. 1948. — Kennedy, D. H.: Nature Dis. J., 150 (1942): 233. — Kocher, A.: Neue dtsch. Klin., 6: 1. — McCollum, E. V. und Simmonds, N.: J. biol. Chem. (Am.), 32 (1907): 347. — McCollum, E. V., Simmonds, N. und Parsons, H.: J. biol. Chem. (Am.), 36 (1918): 197; 47 (1921): 175; 95 (1932): 263. — McGinty und Sharp: Zit. bei Bartels, E. C. — Moncy und Raoson: Zit. bei Bartels, E. C. — Paschkis, K. E.: Symposium, on recent advances in Medicine. Philadelphia: W. B. Saunders u. Co., 1944. — Rose, W. C.: Physiol. Rev. (Am.), 18 (1938): 109. — Rössle: Jkurse ärztl. Fortbild., 33, 1942. — Schmidt, R.: Therapie u. Prophylaxe innerer Krankheiten, 2. Aufl. Wien: Urban & Schwarzenberg, 1948. — Sharpey-Schafer, E. C.: Z. ärztl. Fortbild., 13, 1948. — Derselbe: Brit. med. J., 888 (1946): 4484. — Stepp, W.: Ernährungslehre. Berlin: Julius Springer, 1939. — Wagner-Jauregg, Th. und Schreiber, E.: Biochem. Z., 21 (1944): 317. — Wagner-Jauregg, Th. und Koch, J.: Wien. klin. Wschr., 28 (1946): 448.

Aus der II. Chirurgischen Universitätsklinik in Wien (Vorstand: Prof. W. Denk)

Ueber intratracheale Narkose*

Von **O. Mayrhofer**

A. Geschichte

Die Geschichte der intratrachealen Intubation geht schon wesentlich weiter zurück als die Geschichte der Narkose selbst. Schon Vesalius hat durch intratracheale Lungenaufblähung Versuchstiere, bei denen der Thorax freigelegt worden war, für längere Zeit am Leben erhalten können und gegen Ende des 18. Jahrhunderts war die Methode als Wiederbelebungsmaßnahme bei Erstickten und Ertrunkenen wohlbekannt und wurde häufig ausgeübt (Leroy).

Die ersten Narkosen auf intratrachealem Weg wurden offenbar von John Snow ausgeführt, der im Jahre 1858 über am Kaninchen angestellte Experimente berichtete. Er tracheotomierte die Tiere, führte eine Kanüle ein und narkotisierte mit Chloroform oder Aether. Der erste, der eine ähnliche Methode am Menschen praktizierte, war Friedrich Trendelenburg im Jahre 1871.

Intratracheale Narkose im heutigen Sinn wurde 1878 in Glasgow erstmalig ausgeführt. Dort konstruierte William MacEwen einen Metalltubus, den er nach anfänglichen Versuchen an der Leiche einem Patienten mehrmals probeweise peroral in die Trachea einführte und schließlich diesen Patienten erfolgreich in intratrachealer Chloroformnarkose an einem Epitheliom des Zungengrundes operierte. In Prag führte Maydl um das Jahr 1893 eine Anzahl von Operationen am Kopf in intratrachealer Narkose aus. Eisenmenger beschrieb zur gleichen Zeit einen Trachealkatheter mit aufblasbarer Gummimanschette zum intratrachealen Narkosegebrauch.

Der letzte mitteleuropäische Pionier der Intubationsnarkose war der Kasseler Chirurg Franz Kuhn. Er war eigentlich der erste, der ihren überragenden Wert in voller Tragweite erkannte. Er kannte bereits den Kokainspray, unterschied die naso- und orotracheale Route, ja er schuf sogar eine Art Ueberdruck-Narkosegerät, um seine Methode für die Thoraxchirurgie nutzbar zu machen. Zum Einbringen seiner flexiblen Metallkanülen bediente er sich teils eines gebogenen, troikartähnlichen Einführungsinstrumentes, teils des 1895 von Kirstein entwickelten „Autoskops", des ersten Laryngoskops mit direkter Sicht.

In Amerika hatte man schon früh die Erfordernisse der Thoraxchirurgie ins Auge gefaßt. Elsberg wandte 1910 erstmalig die von den Physiologen Meltzer und Auer ausgebaute intratracheale Insufflationstechnik am Menschen an. Bei diesem Verfahren wurde das Gas aus einem Sauerstoffzylinder unter einem Druck von zirka 15 bis 20 mm Hg durch einen dünnen Gummikatheter peroral

---

* Vortrag, gehalten am 11. Februar 1949 in der Gesellschaft der Aerzte in Wien.

bis fast an die Bifurkation geleitet, blähte die Lungen auf und strömte durch die Trachea wieder ab. Auf diese Weise kam es zu einem befriedigenden Gasaustausch in der Lunge ohne Atemexkursion. Auch die Eröffnung des Thorax wurde gefahrlos möglich, weil die Lunge in einem konstanten Aufblähungszustand gehalten wurde. Um dabei gleichzeitig auch narkotische Wirkung zu erzielen, leitete man den Sauerstoff durch einen Aetherbehälter.

1913 hat L. Rehn seine aufsehenerregenden Tierversuche über die Resektion des Herzbeutels veröffentlicht, bei denen er die Auer-Melzersche intratracheale Insufflationsnarkose angewendet hatte. Er hob damals schon hervor, daß diese Art der Anästhesie als Methode der Wahl in der Herz- und Lungenchirurgie anzusehen sei.

Der Aufstieg der modernen Anästhesiologie, der in der weiteren Folge auch einen gewaltigen Aufschwung vor allem der Wiederherstellungs- und der Thoraxchirurgie herbeiführte, begann in England und Amerika während und nach dem ersten Weltkrieg. Magill und Rowbotham, die 1914 bis 1918 in England vor das Problem gestellt waren, sichere und gute Narkosen von oft mehrstündiger Dauer für plastische Operationen an Gesichtsverletzten auszuführen, können mit Recht als die Väter der heutigen intratrachealen Narkosetechnik angesehen werden.

In den Vereinigten Staaten haben sich vor allem Guedel und Waters um die Verbesserung der intratrachealen Narkose bemüht. Letzterem ist außer der Schaffung der „endobronchialen“ oder „Ein-Lungen-Narkose“ auch noch die Einführung des modernen Kohlensäureabsorptionsverfahrens und des Cyclopropans zu danken.

Für uns in Wien gab der durch sein Buch „Anesthesia in General Practice“ bekannte Professor für Anästhesie in Iowa City, Stuart C. Cullen, den letzten Anstoß zur Modernisierung unserer Narkosemethoden, als er im Sommer 1947 intratracheale Narkosen für eine Reihe besonders schwieriger Fälle ausführte und zwei schöne Vorträge über neuzeitliche Narkoseprobleme hielt.

B. Technik

Es soll nur kurz das Wesentliche über die Ausführung der Methode gesagt werden. Die Magillschen Trachealkatheter sind Gummischläuche von bestimmter Krümmung, die an ihrem vorderen Ende abgeschrägt sind. Trotz ihrer relativ dünnen Wand sind sie so fest, daß sie weder kollabieren noch knicken können. Je nach Bedarf stehen Weiten von 4½ bis 12½ mm zur Verfügung. Zum luftdichten Einpassen der Katheter in die Trachea sind aufblasbare Gummimanschetten gebräuchlich.

Grundsätzlich kann man sowohl naso- als auch orotracheal intubieren, und zwar entweder in Lokalanästhesie oder in Allgemeinnarkose. Der Patient liegt dabei am Rücken, die Halswirbelsäule ist durch Unterlegen eines Polsters nach vorne gebeugt, während der Kopf im Atlanto-Okzipitalgelenk gestreckt wird. In dieser Stellung — von Magill als „sniffing-air-position“ bezeichnet — ist der Abstand zwischen Zahnreihe und Glottis am kürzesten. Zur oralen Intubation wird nach Pinselung des Rachens und des Kehlkopfeinganges mit 2%iger Pantocainlösung oder in tiefer Allgemeinnarkose ein Magillsches Laryngoskop am Zungengrund entlang bis zur Epiglottis eingeführt, diese hierauf mit der Spitze des Instrumentes so weit zurückgefaltet, daß die Sicht auf die Stimmritze frei wird und sodann der weitestmögliche Trachealkatheter zwischen die Stimmbänder durchgeschoben. Von wesentlicher Bedeutung ist bei der Intubation in Narkose die totale Erschlaffung des Unterkiefers und das völlige Erloschensein der Larynxreflexe. Ist die Narkose nicht tief genug, dann treten für den Anästhetisten ernste Schwierigkeiten auf. Eingeklemmte Lippen, ausgebrochene Zähne, Hämatome am Gaumenbogen und an der hinteren Rachenwand sowie Glottisödem können die Folge versuchter Gewaltanwendung sein. Sind die Larynxschutzreflexe noch vorhanden, dann kommt es bei der Berührung der Epiglottis oder der Chorda vocalia sofort zum Glottiskrampf, der zu schwerster Asphyxie Anlaß geben kann.

Die nasotracheale Intubation gelingt häufig „blind“, d. h. ohne Zuhilfenahme des Laryngoskops. Sie wird am besten in Allgemeinnarkose bei ruhiger tiefer Atmung in der oben beschriebenen Lagerung des Patienten ausgeführt. Ein etwa 26 cm langer Gummitubus von zirka 8½ bis 10 mm lichter Weite (Magill Nr. 5 bis 7) wird an seiner Spitze mit Paraffin oder einem anderen Gleitmittel bestrichen, durch das leichter gangbare Nasenloch eingeführt und findet bei richtiger Haltung des Kopfes meist von selbst den Weg in die Trachea. Der Anästhetist richtet sich beim Vorschieben des Katheters nach den an seinem äußeren Ende hörbaren Atemgeräuschen. Nur wenn diese auch nach völligem Einschieben des Katheters noch eindeutig durch ihn hindurch zu hören sind, war die blinde Intubation erfolgreich. Gelingt es nicht, den Katheter „blind“ einzuführen, dann muß man sich auch bei der nasalen Intubation des Laryngoskopes bedienen und die Spitze des Katheters eventuell mit einer Faßzange zwischen die Stimmbänder leiten.

C. Vorteile und Indikationen

Die intratracheale Intubation ist sozusagen das Ei des Kolumbus für die Freihaltung des Luftweges bei gleichzeitiger Vermeidung der Aspirationsgefahr. Durch sie wird unangenehmes Pressen, Glottiskrampf und Asphyxie vermieden, das Kieferhalten unnötig gemacht und die Steuerung der Narkose ungemein erleichtert.

Hat man mit Hilfe der Pharynxtamponade oder eines Manschettenkatheters das System gut abgedichtet und steht ein Narkoseapparat mit Kohlensäureabsorption zur Verfügung, dann kommt ein weiterer Vorteil der Methode zur Geltung, der speziell in der Thoraxchirurgie Anwendung findet, nämlich die Kontrolle über die Respiration. Am Atembeutel des Narkoseapparates kann jede Respirationsbewegung gesehen und bei Bedarf unterstützt werden. Es kann jederzeit konstanter oder intermittierender Ueberdruck angewendet werden, wodurch der Vorbereitungspneumothorax überflüssig wird und der Restpneu nach Thoraxoperationen vermieden werden kann. Ja, man ist sogar in der Lage, den Patienten durch lange Zeit hindurch künstlich beatmen zu können, ohne daß der Operateur in seiner Arbeit behindert wird. Dieses Vorteils bedienen wir uns bei vielen Thoraxoperationen, vor allem bei den transthorakalen Magen- und Oesophagusresektionen, wo wir das Zwerchfell willkürlich für die Dauer der Operation mit Curare lähmen und dadurch imstande sind, dem Chirurgen die Arbeit bedeutend zu erleichtern. Auch die beabsichtigte oder unabsichtliche Eröffnung der zweiten Pleurahöhle bedeutet längst keine Gefahr mehr für den Patienten, wenn die intratracheale Narkosetechnik mit geschlossenem System angewendet wird.

Ein weiterer großer Vorteil ist die Möglichkeit, die Narkose aus der Entfernung zu leiten, ohne dabei die Kontrolle über den Zustand des Patienten zu verlieren.

Aus dem bisher Erwähnten geht also schon hervor, daß das Indikationsgebiet für die intratracheale Narkose ein ziemlich weitgestecktes ist. So ist sie z. B. für die Neurochirurgie, besonders bei Operationen in Bauchlage sicherlich die ideale Methode, den Luftweg freizuhalten und Sauerstoff und Narkosegemisch an den Patienten heranzubringen, ohne daß der Narkotiseur dem Operateur im Wege steht. Patienten mit gesteigertem Hirndruck neigen überdies zu Erbrechen. Durch Intubation und Pharynxtamponade kann die Aspiration mit Sicherheit vermieden werden.

Für den Kieferchirurgen, den Plastiker und den Oto-Rhino-Laryngologen, kurzum bei allen Operationen am Kopf von längerer Dauer, bietet die intratracheale Methode ruhige, gleichmäßige Narkose bei idealer Freihaltung des Luftweges und der Möglichkeit, die Narkose aus angemessener Entfernung zu leiten.

Für Kropfoperationen, besonders bei gleichzeitiger Tracheomalacie, kann das Einführen eines Trachealkatheters vor Beginn der Narkose von größtem Wert bei der Verhinderung der Asphyxie und der Verhütung einer Tracheotomie während der Operation sein. Die Intubation vor Einleitung der Narkose ist allerdings in diesen Fällen von aus-

schlaggebender Bedeutung. Bei Nichtbeachtung dieser Forderung kann die Asphyxie nämlich sonst schon auftreten, bevor man zum Intubieren kommt, weil durch den Ausfall der auxiliären Atemmuskulatur in der Narkose das Sauerstoffbedürfnis nicht mehr voll befriedigt werden kann.

Ueberhaupt sind alle raumbeengenden Prozesse im Bereiche der Luftwege Indikationen zur Intubation in Lokalanästhesie und die vorbeugende Intubation ist stets angezeigt, wenn in Allgemeinnarkose operiert werden soll. Weitere Indikationen für die Intubation in örtlicher Betäubung sind alle sogenannten „feuchten" Lungenfälle, also Lungenabszesse, Bronchiektasien, eventuell auch Tuberkulosen mit reichlich Sputum. Hierbei soll erst nach gründlichem Absaugen, der sogenannten „tracheo-bronchialen Toilette", mit der Einleitung der Narkose begonnen werden, um Aspirationen auf die gesunde Seite zu verhindern.

Die Thoraxchirurgie ist wohl eine der wichtigsten Indikationen für die intratracheale Narkose. Sämtliche Operationen im Bereich des Thorax, sowohl die größeren plastischen Eingriffe an der Brustwand als auch alle intrathorakalen Operationen, werden durch diese Methode ungemein erleichtert. Die Vorteile der intratrachealen Narkose gegenüber den früher bei uns geübten Methoden sind jedenfalls so überzeugend, daß es für unverantwortlich angesehen werden muß, wenn heute, wo uns die technischen Hilfsmittel und eine Reihe von Aerzten zur Verfügung stehen, die die Methode beherrschen, noch Thoraxoperationen in irgend einer anderen Anästhesie vorgenommen werden. Gerade an unserer Klinik, wo seit mehr als zwei Dezennien Thoraxchirurgie in größerem Umfang betrieben wird, ist der Unterschied augenfällig. Der Spitalsaufenthalt der Patienten ist merklich kürzer als vor Einführung der Intubationsnarkose und der postoperative Verlauf ist im allgemeinen wesentlich komplikationsloser. Auch die Operation selbst ist viel schonender. Der Patient muß nicht mehr durch Stunden hindurch in unbequemer Stellung bei vollem Bewußtsein am Operationstisch liegen, sondern wird vor der Lagerung narkotisiert und intubiert. Während der Operation kontrolliert der Anästhetist laufend den Zustand des Patienten, sorgt für Kreislaufstützung und Blutersatz durch Konservenblut sowie für das Freibleiben der Luftwege durch gelegentliches Absaugen der Sekrete aus der Trachea. Vor allem ist aber auch die Arbeit des Operateurs wesentlich erleichtert. Die Narkose verläuft im allgemeinen ruhig und gleichmäßig, der Chirurg braucht sich nicht um das Befinden des Patienten zu sorgen, sondern kann sich voll und ganz der Operation selbst widmen. Ferner braucht weder Mediastinalpendeln noch die Eröffnung der zweiten Pleurahöhle oder ein etwa auftretender Atemstillstand gefürchtet werden, weil der Anästhetist die Kontrolle über die Respiration jederzeit völlig in der Hand hat.

Die intratracheale Narkose muß aber nicht nur für die Thoraxchirurgie imperativ gefordert werden, sondern kann auch für die große Bauchchirurgie sowie bei lange dauernden unfallschirurgischen oder orthopädischen Eingriffen von unschätzbarem Wert sein. Durch die Freihaltung des Luftweges ist die Steuerung der Narkose leichter und daher der Verbrauch an Narkotikum geringer, ja man kann die Narkose überhaupt ganz oberflächlich halten, wenn man zur Muskelerschlaffung den Curarewirkstoff oder ein curareähnliches Präparat injiziert. Etwaiges Sekret, das sich im Tracheobronchialsystem angesammelt hat, wird vor der Extubation mit einem dünnen Urethralkatheter sorgfältig abgesaugt. Wir scheuen aber auch nicht davor zurück, bei Patienten, die in der postoperativen Periode ihren Trachealschleim nicht selbst auszuhusten imstande sind, die „tracheo-bronchiale Toilette" mittels Intubation in Lokalanästhesie vorzunehmen. Wir beobachten bei diesem Vorgehen einen merklichen Rückgang in der Häufigkeit und Heftigkeit postoperativer Lungenkomplikationen gerade bei den großen Eingriffen.

Wir glauben, daß alle diese Vorteile die Anwendung der Methode absolut rechtfertigen und man die, leider auch bei sorgfältigster Ausführung manchmal auftretende, vorübergehende Rachenreizung und Heiserkeit ruhig dafür in Kauf nehmen kann. Der Nachteil des Mangels an Instrumentarium und Apparatur besteht nun eigentlich nicht mehr, denn es ist in letzter Zeit viel brauchbares Material aus britischem und amerikanischem Ueberschußgut in Wien eingelangt. Was uns aber vor allem einstweilen noch fehlt, sind entsprechend ausgebildete Anästhetisten. Es soll an dieser Stelle erneut mit allem Nachdruck betont werden, daß die Ausführung so subtiler Narkosemethoden, wie sie z. B. die intratracheale Methode in allen ihren Modifikationen, wie endobronchiale Ein-Lungennarkose, Bronchusblockade usw., darstellt, keineswegs in die Hände beliebiger Hilfs- und Sekundarärzte gelegt werden darf. Selbst die Beherrschung der Intubationstechnik genügt noch lange nicht, um den vollen Erfolg gewährleisten zu können. Man muß auch den Allgemeinzustand des Patienten vor, während und nach der Operation zu beurteilen verstehen und imstande sein, bei etwa auftretenden Komplikationen rasch und wirkungsvoll einzugreifen. Die fürsorgliche Betreuung des Patienten und die tatkräftige Unterstützung des Operateurs sind die Hauptaufgaben des Anästhetisten. Dazu bedarf es aber Aerzte, die gewillt sind, sich diesen Aufgaben mit Interesse und Hingabe voll und ganz zu widmen. Soll die operative Heilkunde auch bei uns weiteren Fortschritten entgegensehen, dann wird es auf die Dauer nicht mehr möglich sein, daß der Chirurg die Narkose nebenbei ausführt, denn „Narkose" ist heute nicht mehr gleichbedeutend mit „Aetherträufeln" oder „Evipan-Injizieren", das vom jüngsten Hilfsarzt ausgeführt wird, sie entwickelt sich zu einem immer komplizierter und umfangreicher werdenden Spezialfach. Gewiß wird es immer von Vorteil sein, wenn der Chirurg etwas von der Narkose versteht, ihre Durchführung aber sollte er Narkotiseuren mit gründlicher Schulung überlassen können, die auch entsprechende chirurgische Vorbildung haben.

D. Bisherige Erfahrungen mit der intratrachealen Narkose an der II. Chirurgischen Universitätsklinik

Im September des Vorjahres wurde an unserer Klinik ein Spezial-Anästhesiedienst ins Leben gerufen. Die intratracheale Narkose, wie überhaupt sämtliche anfallenden Narkosen, werden von drei dafür geschulten Aerzten ausgeführt, die sonst keinen Stationsdienst machen. Ihre Aufgabe ist außer der Betreuung der Patienten während der Operation auch noch die Durchführung der Prämedikation und die Ueberwachung der postoperativen Periode. Es stehen uns dabei drei moderne Narkoseapparate und intratracheales Instrumentarium in ausreichender Menge zur Verfügung. In der genannten Periode von etwa 5½ Monaten wurden von Dr. Chott, Dr. Kühlmayer und mir insgesamt 204 intratracheale Narkosen ausgeführt, davon 133 nach oraler und 71 nach nasaler Intubation. Wir hielten uns im allgemeinen an den Grundsatz, nur bei der Notwendigkeit von kontrollierter Atmung oral zu intubieren und in allen Fällen, bei denen es nur um die Freihaltung des Luftweges ging, den weniger traumatischen nasalen Weg zu wählen. Wir fanden, daß bei der nasalen Route die „blinde" Intubation in etwa 50% der Fälle gelang. Die beabsichtigte orale Intubation mißlang bei zwei Patienten, die einen kurzen plumpen Hals und volle Zahnreihen hatten. Schwerere Traumen wurden durch die Intubation nicht gesetzt. In zirka 20% der Fälle sahen wir Heiserkeit oder leichte Rachenreizung, die immer nach etwa zwei bis drei Tagen wieder verschwunden war und nur einmal durch längere Zeit anhielt, als der Larynxeingang durch die Spitze des Laryngoskops direkt verletzt worden war. Wir verwenden vorwiegend die Kombination Lachgas-Äther zur Erzielung der nötigen Narkosetiefe, intubieren aber auch gelegentlich in Pentothal-Narkose, kombiniert mit lokaler Schleimhautpinselung oder Curare intravenös zur Dämpfung der Reflexerregbarkeit des Larynx. In reiner Lokalanästhesie intubieren wir nur bei den schon angeführten Indikationen: Einengung der Atemwege und exzessive Sputummengen.

An größeren thoraxchirurgischen Eingriffen wurden bisher 80 in intratrachealer Narkose ausgeführt, darunter 27 Thorakotomien, 17 Pneumonektomien, 9 Lobektomien,

3 Segment- bzw. Teilresektionen der Lunge, 5 Cardia- und 1 Oesophagusresektion, sowie 2 transthorakale Gastro-Oesophagostomien bei inoperablen Cardiakarzinomen, ferner 8 Thorakoplastiken und 6 extrapleurale Pneumolysen. Aus dieser ganzen Serie verloren wir nur zwei Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden. Beide litten an Bronchuskarzinomen, einer war pneumonektomiert worden, der andere kam leider intra operationem ad exitum. In beiden Fällen wurde Herzversagen als Todesursache festgestellt. Sämtliche Komplikationen von seiten der Respiration, vor allem die reflektorischen Atemstillstände bei der Eröffnung des Thorax und beim Zug am Hilus, konnten voll und ganz beherrscht werden. Postoperative Lungenkomplikationen waren nicht vermehrt, im Gegenteil durch die vorbeugend angewandte tracheo-bronchiale Absaugung eher in ihrer Frequenz und Heftigkeit herabgesetzt. Aspirationen von pathologischem Bronchialinhalt in gesunde Lungenanteile wurden durch Absaugung während der Operation oder durch Blockieren des erkrankten Bronchus mit einem Bronchusblocker vermieden. Alle Patienten empfanden die Narkose als angenehm und schonend, am begeistertsten waren alle jene, die schon vorher eine ähnliche Operation in Lokalanästhesie durchgemacht hatten. Inhalieren und Gurgeln behob in den meisten Fällen die aufgetretenen Intubationsschäden rasch.

Als Narkotika wurden je nach dem Zustand des Patienten und den Erfordernissen des Operateurs Kombinationen von Lachgas, Sauerstoff und Aether bzw. Pentothal, Lachgas und Curare verwendet. Die Dauer der Operationen schwankte zwischen 30 Minuten und 4 Stunden 40 Minuten, die Narkosedauer war jeweils um 30 bis 60 Minuten länger. Während der Narkose führen wir bei allen größeren Operationen einen genauen Bericht, der den Zustand des Patienten in allen Phasen getreulich widerspiegelt. Art und Menge des Narkotikums, sowie der Zeitpunkt seiner Applikation werden eingetragen, ferner werden die in Abständen von 5 Minuten gemessenen Puls- und Blutdruckwerte kurvenmäßig festgehalten und in kurzen Schlagworten die Stadien der jeweiligen Operation notiert. Je nach Alter und Allgemeinzustand des Patienten sowie nach der Schwere der Operation unterteilen wir das Operationsrisiko in vier Grade, um den postoperativen Verlauf objektiver beurteilen zu können. Weiter werden auch Menge und Zeitpunkt der gegebenen Bluttransfusionen und Kreislaufmittel in die Narkosetabelle eingetragen. An Hand dieser Narkoseberichte lassen sich bei der Verfolgung des operativen und postoperativen Verlaufes wertvolle Schlüsse über die am besten geeigneten Narkosekombinationen ziehen.

Uns scheint die Methode, Pentothal zur Einleitung, Lachgas zur Aufrechterhaltung der Narkose und Curare zur Muskelerschlaffung zu geben, die schonendste zu sein. Die Patienten wachen bei richtiger Durchführung und Dosierung rasch auf und beklagen sich nie über unangenehme Nachwirkungen. Weiter wird dem Chirurgen entgegengekommen, indem er gefahrlos Diathermie verwenden kann. Bei Kontraindikationen gegen die Barbiturate und beim Fehlen des leider sehr teuren und schwer erhältlichen Curarepräparates Intocostrin nehmen wir zur Kombination Lachgas-Aether Zuflucht, die auch gute Resultate gibt, dem Operateur aber den Gebrauch der Diathermie im Thoraxraum verwehrt. Die Kontrolle über die Respiration wurde durch die intratracheale Narkose stets zur Zufriedenheit aufrecht erhalten. Der Blutdruck konnte in der Hauptsache durch Konservenblut-Dauertropfinfusionen und gelegentliche Gaben von Ephedrin meist gut stabilisiert werden.

Vergleicht man die früheren Resultate der Thoraxoperationen an unserer Klinik mit unseren heutigen, dann wird durch die augenfällige Besserung der Ergebnisse klar ersichtlich, wie sehr sich die Blutbank und die intratracheale Narkose als wertvolle Hilfsmittel der modernen Chirurgie bewährt haben. So konnte z. B. die Gesamtmortalität an der Klinik, die während der Jahre 1939 bis 1948 durchschnittlich 3,6% betragen hatte — wobei allerdings alle moribund eingelieferten und nicht operierten Fälle mitgerechnet sind — durch die Verbesserung unserer technischen Hilfsmittel und der besseren Vor- und Nachbehandlung im Zeitraum von September 1948 bis zum heutigen Tag auf 1·8%, also genau die Hälfte herabgedrückt werden.

E. Zusammenfassung

Naturgemäß konnte in dem relativ engen Rahmen dieses Vortrages das Thema nicht erschöpfend behandelt werden, sein Hauptzweck sollte es jedoch sein, ein weites Forum mit dem Wert und vor allem dem Indikationsgebiet der intratrachealen Narkose vertraut zu machen. Es sei also abschließend wiederholt:

1. Absolute Indikationen zur intratrachealen Narkose sind alle Operationen bei breit eröffneter Thoraxhöhle.
2. Sehr wichtige Anzeigen sind alle Operationen, bei denen Aspiration und Asphyxie gefürchtet werden muß, bzw. alle Eingriffe, bei denen der Narkotiseur schlecht an das Gesicht des Patienten herankommt, also speziell Operationen an Kopf und Hals, die in Narkose ausgeführt werden sollen.
3. Relative Indikationen sind lange dauernde Eingriffe jeder Art. Durch die ideale Freihaltung der Atemwege bei liegendem Tubus wird die Narkose leichter steuerbar, gleichmäßiger und ökonomischer. Die Lungen werden besser durchlüftet, Sekrete können abgesaugt werden, daher ist die Häufigkeit postnarkotischer Komplikationen wesentlich vermindert.
4. Kontraindikationen sind intraokuläre Operationen sowie das Bestehen von Infektionen der oberen Luftwege. Die untere Altersgrenze ist mit etwa einem Jahr festzulegen, wegen der Kleinheit der kindlichen Trachea.
5. Schäden entstehen hauptsächlich aus Mangel an Ausbildung und Erfahrung. Die Methode soll daher nur von geschulten Kräften ausgeübt werden, die ausschließlich oder zumindest vorwiegend als Narkotiseure tätig sind.

Literatur: Cullen, S. C.: Anesthesia in General Practice, 1946, The Year Book Publishers, Inc., Chicago, USA. — Eisenmenger, F.: Wien. med. Wschr., 1893, 43: 199. — Elsberg, C. A.: Berl. klin. Wschr., 1910, 21: 957. — Gillespie, N. A.: Endotracheal Anaesthesia, The University of Wisconsin Press, 2. Ausg., 1948. — Guedel, A. E. und Waters, R. M.: Curr. Res. Anesth. a. Analg. (Am.), 7 (1928): 238. — Hewer, C. L.: Recent Advances in Anaesthesia and Analgesia, 5. Ausg., London 1946. — Kirstein, A.: Dtsch. med. Wschr., 1895, 21: 635. — Kuhn, F.: Zbl. Chir., 28 (1901): 1281. — Derselbe: Dtsch. med. Wschr., 1902, 28: 539. — Derselbe: Berl. klin. Wschr., 1903, 40: 403. — Derselbe: Münch. med. Wschr., 1910, 57; 1948, II. — Derselbe: Die perorale Intubation. Berlin 1911. — Leroy, J.: J. Physiol., VII (1827): 45; VIII (1827): 97. — Lundy, J. S.: Clinical Anesthesia. Philadelphia und London: W. B. Saunders & Co., 4. Ausg., 1946. — Magill, I. W.: Proc. roy. Soc. Med., 22 (1928): 83. — Derselbe: Amer. J. Surg., 34 (1936): 450. — Derselbe: Brit. J. Anaesth., 13 (1936): 92. — Magill, I. W. und Rowbotham, E. S.: Proc. roy. Soc. Med., 14 (1921): 17. — Maydl, J.: Wien. med. Wschr., 1893: 43, 47, 102. — McEwen, W.: Brit. med. J.: 2 (1880): 122, 164. — Meltzer, S. J.: Med. Res. N. Y., 77 (1910): 477. — Meltzer, S. J. und Auer, J.: J. exper. Med. (Am.), 11 (1909): 622. — Rehn, L.: Verh. dtsch. Ges. Chir., II (1913): 339. — Snow, J.: On chloroform and other anaesthetics, their actions and administrations. London: B. W. Richardson, 1858. — Trendelenburg, F.: Arch. klin. Chir., 12 (1871): 121. — Vesalius, A.: De Humani Corporis Fabrica, 1 (1543): 658. — Waters, R. M. und Gale, J. W.: Curr. Res. Anesth. a. Analg. (Am.), 1 (1932): 432. — Dieselben: J. thorac. Surg. (Am.), 13 (1932): 92.

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik des Nümune Hastanesi, Ankara

Emetin, ein therapeutisches Mittel gegen nichtspezifische „septische" Infektionen

Von Prof. **Eduard Melchior**

Zu den eindrucksvollsten Erlebnissen am Krankenbett gehört die Beeinflußbarkeit der als Folge der Amöbendysenterie vorkommenden Hepatitis durch Emetin. Bestand etwa hohes Fieber mit erheblicher Leukozytose, Ikterus, schmerzhafte Leberschwellung und schweres Darniederliegen

des Allgemeinzustandes, so kann selbst nach bereits erfolgtem Eintritt der Eiterung unter dieser Behandlung innerhalb von 1 bis 3 Tagen ein völliger Wandel eintreten, indem das Fieber rapid absinkt, der Ikterus zurückgeht, wobei die Leber sich verkleinert und die Schmerzen nachlassen. Ein bis dahin Schwerkranker tritt somit fast unvermittelt in das Stadium der Rekonvaleszenz ein. Chirurgische Maßnahmen können damit unnötig werden. Zur Erklärung dieses Herganges lag es gewiß nahe, ihn auf Grund der bei der akuten Amöbendysenterie mit der gleichen Therapie gewonnenen Erfahrungen auf einen spezifischen antiamöbischen Effekt zurückzuführen. Wenn mitunter nun auch bei Lungenabszessen — obschon nur ausnahmsweise mit gleicher Prägnanz — Aehnliches gesehen wurde, so hat man demgemäß darin einen Beweis für die ebenfalls spezifische Natur der pulmonalen Erkrankung erblicken wollen, was in dieser allgemeinen Fassung jedoch gewiß unrichtig ist. Zu noch stärkerem Zweifel in dieser Richtung gaben mir Beobachtungen Anlaß, die ich an einer bestimmten Gruppe von in Ankara vorkommenden Leberabszessen machen konnte. Dem klinischen Verhalten nach zeigen diese eine weitgehende Uebereinstimmung mit den sogenannten Leberabszessen der warmen Länder, doch haben sie mit einer Amöbendysenterie hier meist nichts zu tun. Und doch ergab auch ihnen gegenüber die von mir angewandte Emetinbehandlung sehr häufig günstige Resultate. Der Zweifel an der spezifischen antiamöbischen Natur des Emetineffektes auf eitrige Infektionen wurde daher verstärkt und veranlaßte mich, dieses Problem systematisch auf breiter Basis zu verfolgen. Auf Grund dieser nunmehr schon seit langem durchgeführten Versuche — die erste Veröffentlichung darüber erfolgte im Jahre 1943[1] — kann kein Zweifel mehr daran bestehen, daß die Wirksamkeit des Emetins tatsächlich weit über das Gebiet der durch Amöben hervorgerufenen Eiterungen hinausreicht.

Die pyogenen Erkrankungen, bei denen sich die Emetinbehandlung besonders bewährt hat, betreffen in erster Linie die eitrige Peritonitis, sei es traumatischer Art, sei es im Gefolge von Appendizitis oder Infekten der Gallenwege. Der gleiche Eindruck ergab sich bei einigen wenigen — da nur mehr zufällig zur Beobachtung gelangten — Fällen von puerperaler Peritonitis. Sehr wirksam erwies sich das Emetin auch bei sonstigen Infekten des Gallensystems. Eine kürzlich darüber erschienene Veröffentlichung, welche sich auf 20 Fälle überwiegend schwerer und schwerster Art bezieht,[2] gibt hierüber näheren Aufschluß. In einem Teil derselben genügte diese Medikation allein, um die manifesten Krankheitserscheinungen zu beseitigen. Infekte der Gallenblase bzw. der Gallengänge verhalten sich in dieser Hinsicht gleichartig. Auch bei kompliziert verlaufender Appendizitis kann das Emetin außerordentlich wirksam sein. Eine noch unveröffentlicht gebliebene Arbeit von mir bezieht sich auf 35 eingehend analysierte Einzelfälle. Besonders bemerkenswert erscheint hierbei der günstige Erfolg, der in mehreren Fällen von Thrombophlebitis meseraica erzielt wurde. Auf die Anwendbarkeit dieser Medikation bei appendikulärer Peritonitis wurde bereits hingewiesen. Praktisch besonders bedeutsam ist der Einfluß des Emetins auf die von mir als das „febrile Infiltrat" bezeichnete Sonderform der Appendizitis. Der Name bezieht sich auf solche entzündliche „Tumoren", die in der Mitte stehen zwischen dem klassischen, d. h. fieberfreien derben Infiltrat und dem mit Fieber, Schmerzen und oft erheblicher Rückwirkung auf den Allgemeinzustand einhergehenden Abszeß. Im klinischen Gesamtbild überwiegen in solchen Fällen die Kriterien des Abszesses, doch fehlt die hierfür charakteristische, durch Fluktuation sich kenntlich machende zentrale Einschmelzung. Ein Eingriff in diesem Stadium bietet daher keine Möglichkeit für wirksame Drainage, setzt vielmehr den Kranken der ernsten Gefahr einer Darmverletzung oder sonstiger Ausbreitung des Infektes auf das Bauchfell aus, während das Abwarten auch keine volle Gewähr gegen die Möglichkeit einer hinzutretenden Peritonitis bietet. Wiederholt habe ich nun gesehen, daß in solcher heiklen Sachlage unter Emetin geradezu schlagartig die bedrohlichen Zeichen verschwinden und das zurückbleibende banale Infiltrat nunmehr ruhiges Abwarten erlaubt, überdies auch die endgültige Resorption desselben eine Beschleunigung erfährt.

Sehr gute Erfahrungen mit Emetin machte ich ferner beim Gasbrand. Der hierbei mögliche Erfolg tritt besonders in Erscheinung, wenn die Infektion mit Fraktur der langen Extremitätenknochen einhergeht. Denn wird in solchen Fällen die infizierte Zone operativ gründlich freigelegt, so führt dies — zumal nach Schußfrakturen — fast stets zur Elimination der oft zahlreichen Bruchstücke, was auch bei sonst etwa günstigem Verlaufe eine spätere Konsolidation unmöglich macht. Die primäre Amputation ist daher unter solchen Umständen meist angezeigt. Unter Emetin sah ich aber wiederholt, daß operatives Vorgehen sich überhaupt erübrigte, indem unter Abklingen der Infektion die Fragmente am Leben blieben und eine feste Wiedervereinigung erfolgte.

In 4 Fällen von traumatischer eitriger Meningitis war die Emetinmedikation vom baldigen Verschwinden der meningealen Infektion gefolgt. Drei hiervon gelangten zur definitiven Heilung, ein vierter starb nach $1^1/_2$ Monaten infolge eines Hirnabszesses.[3] Sehr gute Erfahrungen machte ich ferner beim sogenannten malignen Lippenfurunkel. Bisher wurden 10 Fälle damit behandelt; bisher sämtliche mit vollem Erfolg.[4] Auf Grund dieser Erfahrungen habe ich daher in neuerer Zeit die früher von mir geübte und auf gute Gründe gestützte prinzipielle operative Behandlung des malignen Lippenfurunkels[5] wieder aufgegeben. Auch in Fällen von ausgesprochener septischer Allgemeininfektion sah ich wiederholt einen prompten Erfolg von Emetin. Eine Beobachtung aus neuester Zeit sei als Beispiel hierfür wiedergegeben:

Nebiye, 49jährige Frau (Prot. Nr. 13.028), aufgenommen 18. September 1948. Etwa 10 Tage zuvor mit heftigen Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen, wiederholtem Erbrechen, hohem Fieber und schwerem Schüttelfrost, der sich in der Folge fast täglich wiederholte, erkrankt. Wird mit der Diagnose einer protrahiert verlaufenden akuten Cholecystitis eingeliefert. Allgemeinzustand schwer beeinträchtigt. Temperatur 40·1°; Puls 116. Zunge völlig trocken, Augen tiefliegend, ausgesprochene Apathie, septisches Allgemeinbild. In der rechten Oberbauchgegend weit nach außen eine schmerzhafte Resistenz, deren nähere Feststellung wegen erheblicher Korpulenz der Patientin mißlingt. Die bisher angewendete Penicillintherapie wird zunächst fortgesetzt. Am 19. September ist die Temperatur niedriger (abends 37·5°), ohne daß der Allgemeinzustand eine Besserung zeigt. Am 20. September erneuter Schüttelfrost (Temperatur 39·3°). Die an diesem Tage angelegte Blutkultur zeigt Anwesenheit von B. coli sowie von Staph. pyogen. aur. Das Penicillin wird nunmehr abgesetzt (bisher gegebene Menge zirka $4^1/_2$ Mill. E.) und mit Emetin (zweimal 0·05 pro die, fortgesetzt bis zum 29. September = insgesamt 1·0) begonnen. Am 21. September ist die Temperatur nicht nur wieder abgesunken, sondern Patientin macht auch zum erstenmal insgesamt einen deutlich besseren Eindruck. Der Hautturgor ist vermehrt, die Zunge feucht; die Kranke ist lebhaft und fühlt sich wohl. Die lokale Schmerzhaftigkeit ist wesentlich geringer. Als jedoch am 22. September wieder ein, obzwar nur kurz dauernder, Schüttelfrost einsetzt (Temperatur 38·8°; nur noch 13.500 Leukozyten), erscheint operative Revision geboten. Bei dem von mir in Narkose vorgenommenen Eingriff erweist sich das Gallensystem als intakt, dagegen besteht in der rechten Nierengegend ein ausgesprochenes extraperitoneales Oedem. Die Bauchhöhle wird daher wieder geschlossen und unter Verlängerung der übrigen Inzision das Nierenlager freigelegt. Trübe Oedemflüssigkeit entleert sich. Die Niere ist stärker gespannt, ihre Gesamtform nicht verändert. Auf der fibrösen Kapsel umschriebene Fibrinauflagerungen. Es handelt sich offenbar um miliare, therapeutisch nicht angreifbare Abszesse. Es bleibt daher nichts anderes übrig, als unter Einlegen eines Drains auch diese Wunde wieder zu schließen.

In therapeutischer Hinsicht war der Eingriff also nutzlos. Trotzdem gestaltete sich unter Fortsetzung der Emetinmedikation der weitere Verlauf überraschend günstig. Schüttelfröste traten nicht mehr auf, das Fieber hielt sich in den nächstfolgenden Tagen in geringer Höhe, 37·5° nicht überschreitend. Ab 28. September fieberfrei. Auch der Wundverlauf gestaltete sich ungestört. Im Harn waren am 4. Oktober 1948 rote Blutkörperchen nicht mehr nachweisbar, dagegen fanden sich bakteriologisch in dem

am gleichen Tage steril entnommenen Urin B. coli und Proteus, wobei klinisch Störungen seitens der Harnwege ebensowenig bestanden wie vorher. Patientin konnte am 9. Oktober 1948 in sehr gutem Zustande als geheilt entlassen werden.

Es handelt sich also in dem voranstehenden Falle um eine ungewöhnlich schwere, auf unbekanntem Wege zustande gekommene, mit metastatischen Nierenabszessen einhergehende Colisepsis (unter Mitwirkung von Staphylokokken). Das Versagen von Penicillin kann unter diesen Umständen nicht überraschen. Um so eindringlicher gestaltete sich der Emetineffekt. Da die unter irrtümlicher Diagnose vorgenommene Operation auf die Grunderkrankung naturgemäß keinen Einfluß ausüben konnte, ist der therapeutische Erfolg ausschließlich auf das Konto der Emetinmedikation zu setzen.

Das Eingehen auf weitere Einzelgruppen, in denen das Emitin sich als bemerkenswerter Faktor bei der Therapie nichtspezifischer pyogener Infektionen ergeben hat, mag sich hier erübrigen. Unentbehrlich sind aber einige grundsätzliche Ausführungen über die Beurteilung der therapeutischen Leistungsfähigkeit. In dieser Hinsicht habe ich schon in meiner ersten Mitteilung über den neuen Gebrauch von Emetin die von mir befolgten Prinzipien, denen ich auch in der Folge treu geblieben bin, dargestellt. Sie lauten kurz zusammengefaßt folgendermaßen:

Von vornherein ist es gewöhnlich nicht leicht, die Wirksamkeit eines derartigen Mittels exakt zu beweisen. Denn die Chemotherapie wird zumeist nicht allein angewendet, sondern in Verbindung mit operativen Maßnahmen. Kommt es nun nach derartiger kombinierter Behandlung zum Erfolg, so wäre es natürlich unkritisch, diesen in erster Linie oder gar ausschließlich auf die medikamentöse Komponente zurückzuführen. Denn erfahrungsgemäß genügen dazu die operativen Maßnahmen meist schon allein. Leichte Fälle scheiden daher von vornherein für die Beurteilung aus. Als positiv werden somit nur schwere, prognostisch ungünstige Fälle gewertet werden können, bei denen bald nach Gebrauch des Mittels eine geradezu unerwartete Wendung ad bonum eintritt. Um bloßen Zufall hierbei auszuschließen, wird es ferner erforderlich sein, daß ein solcher Hergang nicht ein vereinzeltes Vorkommen darstellt, sondern in größerer Häufigkeit beobachtet wird. Leichter wird natürlich die Beurteilung, wenn lediglich die medikamentöse Behandlung als einzige Maßnahme erfolgt. Aehnliches gilt, wenn ein vorausgegangener operativer Eingriff erfolglos blieb, dann aber nach sekundärem Gebrauch des Medikamentes rasch eine günstige Wendung eintritt. Endlich kann auch die Reaktionsweise selbst hier mitunter einen Rückschluß auf die Wirksamkeit der Medikation zulassen. Denn ebenso wie bei der Amöbenruhr-Hepatitis zeigt sich auch unter den hier in Betracht kommenden Verhältnissen die therapeutische Wirkung des Emetins — soweit sie überhaupt eintritt — gewöhnlich rasch, d. h. oft schon innerhalb von 24 Stunden, selten noch nach Ablauf von 3 Tagen. In manchen Fällen ist der Effekt geradezu von dramatischer Eindringlichkeit. Wie leicht zu ersehen, sind die vorangestellten Grundsätze (mit Ausnahme des letzten Punktes) nicht nur für die Beurteilung des Emetineffektes maßgebend, es kommt ihnen vielmehr eine für derartige Probleme allgemeine Gültigkeit zu.

Theoretisch sind wir von einer befriedigenden Erklärung dieses Emetineffektes noch weit entfernt. Experimentell hat sich, soweit mir bekannt, veranlaßt durch meine Erstpublikation, bisher lediglich P. Bernoulli[6] mit diesem Problem befaßt. In seinen mit verschiedenartigen Eitererregern an der weißen Maus vorgenommenen Versuchen konnte er meine klinischen Ergebnisse grundsätzlich bestätigen. In negativer Hinsicht geht aus seinen Untersuchungen in voller Uebereinstimmung mit meinen Erfahrungen am Krankenbett hervor, daß die Wirkung des Emetins jedenfalls nicht als bakterizid in eigentlichem Sinne aufzufassen ist. Denn es schließt beispielsweise das Ueberstehen einer schweren septischen Infektion das nachträgliche Auftreten gutartiger, durch die gleichen Erreger bedingter metastatischer Abszesse nicht aus. Die bei der Amöbenruhr mit Emetin gemachten Erfahrungen weisen nach der gleichen Richtung. Denn die Heilung der akuten Phase ist keineswegs immer gleichbedeutend mit einer definitiven Vernichtung der Amöben. Soweit rein klinisch geurteilt werden darf, so könnte das oft rasche und prägnante Einsetzen des therapeutischen Effektes, der sich überdies schon vor Eintritt objektiver Veränderungen durch ein auffallendes, unvermittelt eintretendes subjektives Wohlbefinden zu äußern vermag, an eine antitoxische Wirkung denken lassen. Doch sind dies bisher lediglich Vermutungen.

Ein in praktischer Hinsicht grundsätzliches Problem ist weiterhin die Frage, ob angesichts der enormen therapeutischen Fortschritte, welche die Verwendung der Sulfonamide und vor allem des Penicillins auf dem Gebiete der pyogenen Infektionen gebracht hat, die Empfehlung des Emetins heute überhaupt noch berechtigt ist. Diese Frage muß positiv beantwortet werden. Denn trotz der großen Wirkungsbreite, die hierbei insbesondere dem Penicillin zukommt, kann es nicht als Universalmittel gelten. Eine solche Einschränkung seines Potentials gilt vor allen Dingen gegenüber den Gram-negativen Bazillen, d. h. der bei den chirurgischen abdominellen Infektionen eine so überragende Rolle spielenden Gruppe der Colibazillen. Aehnliches gilt für die zur Gasbrandgruppe gehörende anaërobe Infektion. Zu berücksichtigen ist ferner, daß die Wirksamkeit des Penicillins in Frage gestellt wird bei Infekten, die sich in abgeschlossenen, einer direkten Applikation nicht zugänglichen Hohlräumen abspielen, sowie bei Gegenwart ausgedehnter abgestorbener Gewebsbezirke.[7] Es ist daher als glücklicher Zufall zu bezeichnen, daß die Wirkungsmöglichkeit des Emetins durch die voranstehend genannten Umstände keine Beeinträchtigung erfährt. Es sollte daher zum mindesten in Fällen dieser Kategorien die Anwendung des Emetins nicht unversucht bleiben.

Die Durchführung der Behandlung selbst ist sehr einfach. Sie besteht in subkutaner Injektion der salzsauren Lösung. Bei kräftigen Erwachsenen und bei schwerer Infektion ist die Tagesdosis mit zweimal 0·04 bis 0·05 anzusetzen. Bei schwächeren Personen und Kindern sind die Gaben geringer zu wählen. Sollte innerhalb von 3 bis etwa 5 Tagen kein Erfolg eintreten, so ist von einer Fortsetzung dieser Therapie kaum noch etwas zu erwarten. Kommt es dagegen zum erwünschten Erfolg, so darf die Medikation vor Erreichung einer Gesamtdosis von etwa 0·6 bis 1·0 nicht abgebrochen werden. Denn ein zu frühes Aufhören kann zur Rekrudeszenz der Infektion Anlaß geben. Schädigende Rückwirkung auf Herz und Kreislauf ist bei korrekter Dosierung nicht zu befürchten. Doch empfiehlt es sich, die Emetinverabreichung prophylaktisch stets mit dem Zusatz eines tonisierenden Mittels zu kombinieren.[8]

Soweit ich unterrichtet bin, sind von anderer Seite Veröffentlichungen über diese Art der Emetintherapie noch nicht erschienen. Doch ist mir privatim wiederholt eine Bestätigung meiner Erfahrungen durch Fachkollegen zugegangen.

Zusammenfassung: Verfasser gibt eine Uebersicht über die von ihm mit Emetin bei nichtspezifischen schweren pyogenen Infektionen gemachten Erfahrungen. Emetin kann, was bisher unbekannt war, in solchen Fällen von erheblicher, geradezu entscheidender Bedeutung werden. Daß dies auch dann möglich ist, wenn nach Art der Erreger oder auf Grund des anatomischen Verhaltens der infizierten Zone ein voller Penicillineffekt nicht erwartet werden kann, erscheint in praktischer Hinsicht besonders bedeutsam. Anspruch auf Unfehlbarkeit vermag Emetin natürlich nicht zu erheben. Doch hat es bei korrektem Gebrauch schon auf einem großen Gebiete wesentliche Erfolge erzielt.

Literatur: [1] Melchior: Ueber therapeutische Versuche mit Emetin bei pyogenen Infektionen. Schweiz. med. Wschr., 1943, 13: 385. — [2] Derselbe: Gallenchirurgie und Emetin. Helvet. chir. Acta, 15 (1948): 75. — [3] Derselbe: Il trattamento della meningite traumatica purulenta con l'emetina. Arch. Chir. (It.), 1948. — [4] Derselbe: Erscheint demnächst in „Surgery". — [5] Derselbe: Zur Therapie der Gesichtsfurunkel. Beitr. klin.

Chir., 135 (1926): 681. — [6] Bernoulli, P.: Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Emetins bei bakteriellen Infektionen. Schweiz. Z. Path. u. Bakt., 7 (1944): 525; 8 (1945): 96. — [7] Florey, H. W.: Penicillin. Experentia, 2 (1946): 160. — [8] Melchior: Ueber die Verwendung von Emetin bei pyogenen Infektionen. Schweiz. med. Wschr., 1946: 1054. — Derselbe: Sur l'emploi de l'émétine contre les infections pyogènes graves. Presse méd., 1946: 729. — Derselbe: Ueber die Verwendbarkeit des Emetins gegen nichtspezifische pyogene Infekte. Ars Medici (Oe.), 5 (1947): 229. — Derselbe: Zur Verwendbarkeit des Emetins usw. Ann. l'Université d'Ankara, 1 (1947), 229. — Derselbe: Empleo de la emetina en las infecciones quirurgicas graves non specificas. Rev. españ. Cir., 5 (1948) 26: 102. — Derselbe: Emetine for various infections. Lancet, 7. August (1948): 236.

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Graz
(Vorstand: Prof. F. Spath)

Die Verwendung von Curare bei der Narkose*

Von Dr. **Herbert Moser**, Assistent der Klinik

Für den Operateur schafft die Curarewirkung das ruhige Operationsfeld, die ideale Muskelerschlaffung; ein reversibler Vorgang, der bei klinischer Dosierung durch ein Antidot, Prostigmin, willkürlich aufgehoben werden kann.

Für den Patienten bringt die Verwendung von Curare den Gewinn, daß nur mehr eine ganz leichte Narkose — gerade so viel, um Schmerzfreiheit zu gewährleisten — nötig ist, d. h. daß die Menge und Konzentration der Narkosemittel wesentlich verringert werden kann; denn abgesehen davon, daß Curare an Stelle der bisherigen Narkosevertiefung für die Muskelerschlaffung sorgt, bedingt es auch eine verstärkte Wirksamkeit der angewandten Narkosemittel, ohne jedoch deren Toxizität zu erhöhen. So bedeutet es wohl einen eklatanten Gewinn, wenn der Operierte auch nach einer langen Narkose bei schweren Eingriffen, z. B. nach einer Herz-, Lungen- oder Oesophagusoperation, unmittelbar nach der Operation bei Bewußtsein ist und sich sofort im Besitze seiner Schutzreflexe befindet, also z. B. aushusten kann.

Vor der Besprechung der praktischen Anwendung von Curare bei der Narkose seien einige Angaben über Curare selbst gebracht.

Zunächst eine kurze historische Notiz: Zugleich mit dem Bericht von Sir Walter Raleigh und seinen Gefährten über die Fahrten den Amazonas (1595) und dann den Orinocco aufwärts (1616), erhielt die damalige Welt Kunde von dem geheimnisvollen Pfeilgift der südamerikanischen Indianer. Um dem Wunsche des spanischen Philipp, mehr darüber in Erfahrung zu bringen, nachzukommen, trat am 16. Januar 1639 der Jesuitenpater Christobal d'Acugna die Fahrt in die Dschungel des oberen Amazonas an. Sein Bericht ist eine außerordentlich spannende Lektüre. Es fiel ihm bereits auf, daß das Pfeilgift offenbar nur durch eine Wunde und nicht durch den Magen verderblich wirke, denn die Indianer aßen ihre totgeschossenen Feinde beim Siegesmahl auf, ohne gesundheitlichen Schaden zu erleiden. Eine Beobachtung, die später (1812) Waterton in breiter, anschaulicher Schilderung bestätigte. Charles Waterton war ursprünglich als Ornithologe ausgezogen und stieß in der Wildnis von Demarara auf den Stamm der Wourali-Indianer. Deren Pfeilgift probierte er an verschiedenen Tieren aus. Er stellte fest, daß der Tod infolge Lähmung der Atemmuskel durch Erstickung eintrat, und konnte seinen Esel, den er ebenfalls dem Experiment unterwarf, durch künstliche Atmung bis zum Schwinden der Curarewirkung retten. Eine bedeutsame Erkenntnis! Vor und nach Waterton suchte eine Reihe von Expeditionen, unter denen nur die von Humboldt (1807 und 1821) und von Robert und Richard Schomburgh (1856 und 1879) genannt seien, das geheimnisvolle Curare aufzufinden und zu erforschen. 1827 konnte Boussingault in Bogota etwas indianisches Curare bekommen. 1840 stellte Claude Bernard seine klassischen Versuche an. Schwierigkeiten in der Erkenntnis über die Curareeigenschaften ergaben sich aus den verschiedenen Wirkungen der differenten Bestandteile des Rohmaterials. Einer dadurch verschuldeten Konfusion suchte Böhm 1886 zu begegnen durch eine Einteilung, die er entsprechend den indianischen Aufbewahrungs- und Transportgefäßen, Kürbis, Topf oder Bambusröhren, traf und so Kalabasse-, Topf- und Tubocurare unterschied.

Die ersten botanischen Erkenntnisse verdanken wir King und Pavon, die 1896 an den Ufern des Huallaga, einem rechten Nebenfluß des oberen Amazonas, den dort hausenden Chazuta-Indianern das Geheimnis ablauschten, daß sie ihr Pfeilgift aus der Pflanze Chondodendron tomentosum gewannen, die als eine der Spezies von Strychnos zur Familie der Menispermaceae gehört. Dieser Bericht fand 1938 durch Krukoff und Moldenke Bestätigung. Im gleichen Jahr brachte Harold King, der mehrere Jahre wie ein Eingeborener unter den Indianern im Dickicht des oberen Amazonas lebte, ausreichende Mengen des Pflanzenmaterials nach Hause. McIntyre konnte 1943 daraus einen Extrakt gewinnen und am Kaninchen standardisieren, den er „Intocostrin" nannte. Griffith wandte das Präparat 1944 als Zusatz zur Narkose an und berichtete 1946 über 300 Fälle.

Die chemische Darstellung gelang Wintersteiner und Dutcher, die 1943 aus der Pflanze Chondodendron tomentosum ein Alkaloid isolieren konnten. Doch schon vorher, 1935, konnte der englische Pharmazeut King ein Alkaloid mit derselben Formel aus dem Tubocurare gewinnen, also einen Extrakt aus dem Extrakt herstellen. Er nannte diesen kristallinen Extrakt „d-tubocurarine-chlorid". John Halton, Liverpool, verwendete im November 1944 erstmalig das d-tubocurarine-chlorid als Zusatz bei der Narkose in der Thoraxchirurgie und arbeitete gemeinsam mit Cecil Gray in Liverpool die Anwendung zur erprobten Methode aus. John Halton zog das d-tubocurarine-chlorid dem Intocostrin vor, da er es als haltbarer und verläßlicher in der Wirkung ansah. Bereits 1946 berichteten Gray und Halton über die erfolgreiche Anwendung in mehr als 1000 Fällen.

Das Präparat, „Tubarine" genannt, wirkt stärker als Intocostrin. Das Rohmaterial Tubocurare ist eine braunschwarze, glänzende, harzige Masse. Der von King daraus gewonnene kristalline Extrakt ist ein gelblichweißes Pulver, das bei feuchter Hitze bräunlich und durch Oxydation für medizinische Zwecke unbrauchbar wird. Die Sterilisierung erfolgt daher trocken unter Druck im Autoklaven. Dann wird der Extrakt im dreifach destillierten, keimfreien Wasser gelöst, dem zur Sicherung der Haltbarkeit der Lösung Natriummetabisulfat im Verhältnis 0·05% zugesetzt wird. Die Wirkungsstärke wird nach der Präparation am isolierten Rattenzwerchfell getestet. 1 ccm der für medizinische Zwecke verwendeten Lösung enthält 10 mg Curare. Neben der wässerigen Lösung gibt es noch eine in Glyzerinalkohol und eine ölige Suspension. Zur Anwendung bei der Narkose dient die intravenös zu gebende wässerige Lösung.

Die Wirkung von Curare:

Bei der intravenösen Injektion ist die erste Wirkung nach 10 Sekunden, der Haupteffekt nach 2 Minuten zu sehen. Der Haupteffekt bleibt bei einer Dosierung von 15 mg für ungefähr 30 Minuten bestehen. Zu einem Teil wird Curare in der Leber entgiftet, zum größten Teil aber unverändert und rasch durch die Nieren ausgeschieden. Wird dieser Harn injiziert, entsteht der Effekt der Curarewirkung. Seit Claude Bernard ist bekannt, daß Curare an der neuromuskulären Verbindungsstelle die Reizübertragung verhindert, während der Nerv und der willkürliche Muskel einzeln reizbar bleiben.

Die Wirkung von Curare und diejenige seines Antidots Prostigmin beruht auf folgendem Vorgang: Bei der Erregung eines motorischen Nerven entsteht in der motorischen Endplatte Azetylcholin als Erregungssubstanz. Dabei kommt dem Azetylcholin die Aufgabe zu, die Erregung von der motorischen Endplatte auf die Muskelfaser zu übertragen. Das Wesen der Curarewirkung besteht in einer Behinderung dieses Uebertragungsmechanismus. Durch höhere Azetylcholinkonzentrationen kann jedoch die hemmende Wirkung des Curare überwunden werden. An dieser Stelle setzt nun die Wirkung des Prostigmins als Antidot ein. Die Wirkung von Prostigmin beruht nämlich auf seiner Eigenschaft, ein Ferment zu vergiften (die Cholinesterase), welches die Fähigkeit besitzt, Azetylcholin zu zerstören. Wird also durch Prostigmin die im Muskel stets vorhandene Cholinesterase gehemmt, so ergibt sich daraus eine höhere Azetylcholinkonzentration in den motorischen Endplatten, und es wird die Curarehemmung durchbrochen. Azetylcholin wirkt auch in der Uebertragung von Impulsen durch die Ganglien des autonomen Nervensystems; so ist die deutliche Herabsetzung der laryngealen und bronchialen Re-

* Nach einem in Salzburg am 18. November 1948 anläßlich des ärztlichen Seminarabends gehaltenen Vortrag.

Vorliegende Zusammenfassung des Themas wurde durch einen Studienaufenthalt in Liverpool dank einem Stipendium der World Health Organisation ermöglicht.

flexe durch Curare bei entsprechender Dosierung zu erklären (Halton, Gray).

Die Kenntnisse über die Curarewirkung beim Menschen gründen sich auf Selbstversuche von Aerzten, Versuche an freiwilligen Versuchspersonen und auf die klinischen Erfahrungen.

Die hier vorgetragenen Angaben beschränken sich auf die Wirkung von d-tubocurarine-chlorid in „klinischer Dosierung". Als solche ist eine Menge anzusehen, die von der Testdosis 5 mg, über die Anfangsdosis 15 mg, zur Höchstgesamtdosis von 45 mg reicht, wobei die maximale Gesamtdosis, z. B. bei einer sehr lange dauernden Operation, durch kleinste Zugaben allmählich erreicht wird. Die übliche Gesamtdosis für eine größere Operation ist 30 mg. Unter der Bedingung der „klinischen Dosierung" kann die Curarewirkung jederzeit beim normalreagierenden Individuum durch Prostigmin aufgehoben werden.

Die Wirkung auf die willkürliche Muskulatur äußert sich als Erschlaffung. Die Erschlaffung folgt im allgemeinen einer gewissen Regel in der Reihenfolge. Zuerst werden die Lidmuskel, die Augenmuskel, die mimische Gesichtsmuskulatur befallen, dann die Gliedmaßen- und die Rumpfmuskel und zuletzt das Zwerchfell. In einer Reihe von Fällen geht jedoch die Erschlaffung der Bauch- und der Interkostalmuskel der Lähmung der Extremitätenmuskel voran. Ein Faktum, das ich bei einem Selbstversuch bestätigt sah. Ich konnte die Extremitäten noch bewegen, während die Interkostalmuskel bereits erschlafft waren und die Atembewegungen dem Zwerchfell allein überließen. Die Reversion erfolgt beim Nachlassen und beim spontanen Schwinden der Curarewirkung in der umgekehrten Reihenfolge.

Die Wirkung auf das zentrale Nervensystem: Auch bei hoher Dosierung tritt keine Bewußtlosigkeit ein. Gegenteilige Behauptungen konnten Gray und Halton entkräften durch den Nachweis, daß ein eventuell beobachteter Bewußtseinsverlust auf eine Anoxia und nicht primär auf Curarewirkung zurückzuführen sei. Bei einer Unterdosierung zwischen 5 und 12 mg tritt ein initialer exzitatorischer Effekt ein, der sich in einem Zucken der Gesichtsmuskel, besonders der Lippen, und in einem Fingertremor äußert. Auch arhythmische Zwerchfellkontraktionen und ein leichter Laryngospasmus können auftreten. Im eigenen Versuch trat der Laryngospasmus bei einer Dosis von 5 mg auf und schwand bei 7·5 mg, während das Lippenzucken und der Fingertremor bei dieser Dosis noch bestand. Bei einer Dosierung von 15 mg tritt eine Herabsetzung der laryngealen und bronchialen Reflexe ein. Im erwähnten Selbstversuch konnte nachgewiesen werden, daß das von anderen Autoren behauptete Auftreten einer Nausea nicht auf einer zentralen Curarewirkung beruht, sondern durch das Doppelsehen infolge der Augenmuskellähmung bedingt ist. Die Nausea schwindet beim Schließen der Augen. Die unangenehmen Sensationen des Initialstadiums bei noch niedriger Dosierung werden bei der Anwendung am Patienten durch eine Prämedikation mit Morphium-Atropin gedämpft. Im Selbstversuch konnte ich feststellen, daß eine erhöhte Empfindlichkeit gegen Sinneseindrücke durch Curare eintritt. Aehnlich wie bei der Strychninwirkung werden Berührung, Licht- und Lauteindruck intensiver und unangenehm empfunden. Eine Erhöhung der Empfindlichkeit für die Narkosemittel und eine dadurch bedingte verstärkte Wirkung derselben ist für den Gebrauch von Curare als Zusatz zur Narkose von Bedeutung. Zur Illustration möge folgendes Beispiel dienen: Nach Gray wird als „minimale anästhetische Dosis" eines Narkosemittels diejenige bezeichnet, die gerade noch eine Abwehrbewegung als Antwort auf einen Schmerzreiz, z. B. Hautschnitt, verhindert. Beim normalreagierenden Individuum ist bei Bewußtsein nach einer Gabe von 15 mg Curare gerade noch eine registrierbare Gliedmaßenbewegung möglich. Eine geringe Menge von Evipan oder Penthotal, bei welcher eine deutliche Abwehrbewegung auf einen Schmerzreiz erfolgt, ergibt aber bei Zusatz von 15 mg Curare, das ja selbst kein Anästhetikum ist, eine komplette Narkose. Wenn nun die Curarewirkung durch eine entsprechende Dosis von Prostigmin aufgehoben wird, kehrt die Narkosetiefe zu dem Stand zurück, der dem gegebenen Quantum des Narkosemittels entspricht.

Eine Wirkung auf die Atmung hat Curare nur sekundär durch die Atemmuskelparalyse. Auch wenn die Atemmuskulatur noch nicht völlig erschlafft ist oder wenn das Zwerchfell allein noch arbeitet, ist das Atemvolumen doch wesentlich vermindert, so daß sich ein Kohlensäureanstieg ergibt. Dieser Umstand kann vitale Bedeutung erlangen, wenn das Atemzentrum konditionell oder artifiziell, z. B. durch Uebernarkotisierung, weniger sensitiv für die physiologischen Reize ist. Eine ausreichende Zuführung von Sauerstoff und eine künstliche Ventilation sind daher Voraussetzungen für die Verwendung von Curare bei der Narkose. Auf die technischen Details wird noch eingegangen werden.

Curare hat keine direkte Wirkung auf Herz und Kreislauf. Eine sekundäre Wirkung kann durch eine Anoxia infolge ungenügender Beatmung und unzureichender Sauerstoffzufuhr eintreten. Das Ekg. verzeichnet bei der Curareanwendung keine Aenderung. Der Blutdruck wird nicht beeinflußt.

Auf die Leberfunktion hat Curare keinen Einfluß.

Durch die Nieren wird Curare unverändert ausgeschieden.

Curare allein beeinflußt die glatte Muskulatur der Eingeweide nicht. Allerdings ergibt die Kombination mit Cyclopropan eine Kontraktion (Cullen), die Kombination mit Penthotal eine Erschlaffung (Gray).

Der Tonus der Uterusmuskulatur wird durch Curare nicht herabgesetzt, sondern etwas erhöht, so daß Gray die Curarewirkung bei der Narkose zur Schnittentbindung empfahl. Nach seinem Bericht steht das entbundene Kind nicht unter Curarewirkung.

Die Empfindlichkeit für Curare ist bei Kindern, alten Leuten und muskelschwachen, marastischen Patienten größer als bei muskulösen Erwachsenen.

In seltenen Fällen kann eine ausgesprochene Ueberempfindlichkeit bestehen. Gray und Halton berichten über zwei derartige Fälle. Um rechtzeitig eine Ueberempfindlichkeit aufzudecken, fordern sie die Verabfolgung einer Testdosis vor Beginn der Narkose. Eine Myasthenie, die eine strikte Kontraindikation gegen den Curaregebrauch darstellt, kann verdeckt bestehen.

Allgemeine Regeln für den Curaregebrauch bei der Narkose:

Wann immer Curare gegeben wird, sind drei Umstände stets zu bedenken:

1. Bestimmte Individuen haben eine verdeckte Hypersensibilität gegen Curare, auch ohne die Zeichen einer Myasthenia gravis.
2. Die Wirkung aller Narkosemittel ist unter Curare potenziert.
3. Das Volumen der Atmung ist immer reduziert.

Wenn Curare gebraucht werden soll, müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Der Narkotiseur muß mit dem Gebrauch und der Wirkung von Curare völlig vertraut sein.
2. Der Narkotiseur muß die Behandlung eines apnoischen Patienten beherrschen.
3. Vor der Verabfolgung von Curare muß für alle Hilfsmaßnahmen gesorgt sein, und zwar müssen bereitstehen: das Antidot Prostigmin, außerdem Atropin, Sauerstoffzuleitung, eine dicht schließende Maske, ein Mayotubus oder eine andere entsprechende orale „Luftbrücke", ein Orotrachealtubus, ein Laryngoskop, ein Beatmungsbalg und ein CO_2-Absorber.

Indikation:

Die Indikation ergibt sich aus den zwei eingangs erwähnten, für den Gebrauch bei der Narkose wertvollen Eigenschaften des Curare: es hilft zur Erschlaffung der

Muskulatur und ermöglicht eine ausreichende Narkose mit nur geringen anästhetischen Mitteln, ohne toxisch zu wirken. Seine Verwendung erstreckt sich daher hauptsächlich auf die Thorax- und große Abdominalchirurgie und ist, ganz allgemein, für lange dauernde Eingriffe und für Patienten in schlechtem Zustand angezeigt.

Bei intrathorakalen Eingriffen ermöglicht Curare die Ruhe im Operationsfeld durch Erschlaffung der Atmungsmuskulatur einschließlich des Zwerchfelles und durch Herabsetzung der bronchialen Reflexe, während die Lunge ruhig und gleichmäßig vom Narkotiseur beatmet wird. So wird bei der Seitenlage des Patienten auch die Lunge der aufliegenden Seite ausreichend ventiliert. Dank der Herabsetzung der Bronchialreflexe kommt es nicht, z. B. beim Präparieren am Hilus, zu den Hustenstößen, welche die Lunge plötzlich dem Instrument entgegenschnellen. Weder ein vorbereitender Pneumothorax ist nötig, noch bleibt ein solcher post operationem zurück. Der Druckausgleich wird durch den Narkotiseur bewerkstelligt. Morriston Davies und Ronald Edwards (persönliche Mitteilung) entschieden sich für den Curaregebrauch auch bei der Chirurgie der Lungentuberkulose, da sie die provozierten Hustenstöße und vor allem die paradoxe Atmung als verantwortlich für eine Streuung intra operationem ansehen. Beide Momente entfallen unter Curare bei der artifiziellen Beatmung. Bei Operationen am Herzen haben alle Vorteile, die der Curaregebrauch für transthorakale Eingriffe bietet, Geltung; dazu kommt noch, daß in diesen Fällen ein Minimum an Narkosemitteln und ein Maximum an Sauerstoff gewünscht wird. Bei Curarezusatz ist ein derartiges Mischungsverhältnis möglich und noch anästhetisch wirksam. In der Oesophaguschirurgie gelten für den transthorakalen Weg die oben genannten Gesichtspunkte.

Bei großen abdominellen Operationen ergeben sich die Vorteile der idealen Muskelerschlaffung und der geringen Narkosemengen bei langer Dauer. Das postoperative Erbrechen, soweit es dem Narkoseverfahren zur Last fiel, sollte der Vergangenheit angehören. Die Vorteile, die sich für das Krankenlager nach der Operation aus dem Curaregebrauch sonst noch ergeben, wurden bereits erwähnt. Für das Operationsrisiko bei großen abdominellen und vor allem bei thorakalen Eingriffen erscheint der Umstand bedeutungsvoll, daß bei der leichten Narkose unter Curare der Blutdruck auch bei langer Operationsdauer eine gleichbleibende Höhe hält. Für eine gefährdende Aenderung des Blutdruckes sind andere Umstände verantwortlich, die aber vermieden werden können, z. B. Umlagerung des Patienten intra operationem, ungenügender Blutersatz während der Operation und nichtadäquate Beatmung und Sauerstoffversorgung.

Die Indikation für den Curaregebrauch bei der Narkose für Patienten in schlechtem Allgemeinzustand ergibt sich aus der Möglichkeit sparsamster Narkosemittelverwendung. Wiederholte Applikation von Curare bei demselben Patienten schafft keine Veränderung der Reaktionslage. Kranke, welche öfter operiert werden müssen, sind meist nicht in gutem Allgemeinzustand und geben schon deshalb Anlaß zur Curareverwendung bei der Narkose.

Gegenanzeigen:

Myasthenia gravis stellt eine strikte Kontraindikation dar. Bei Thymustumoren und bei allen Fällen, in denen eine Obstruktion der Atemwege vorliegt, darf kein Curare gebraucht werden. Hochgradiges Emphysem und schweres Asthma schließen die Curareverwendung aus. Bei chronischen und schweren Nierenschädigungen ist der Curaregebrauch nicht angezeigt.

Curare soll nicht bei Ileusfällen angewandt werden, da die Erschlaffung der Sphinkteren ein Rückfließen von Magensekret und Darminhalt zuläßt, und das Fehlen des Husten- und Schluckreflexes den Patienten gefährdet.

Curare soll nicht zugleich mit Cyclopropan bei Operationen am Darm angewandt werden, da ein Spasmus auftreten kann, der das chirurgische Arbeiten erschwert und unmöglich macht.

Curare darf nie allein gebraucht werden, es ist kein Anästhetikum. Es darf nur verwendet werden, wenn von seiten des Narkotiseurs und der technischen Einrichtungen die Voraussetzungen bestehen.

Der Curaregebrauch soll auf diejenigen Operationen und Patienten beschränkt bleiben, welche seiner Vorteile bedürfen.

Anwendung:

Erfolg oder Fehlwirkung von Curare hängt von der Dosierung ab. Für die Dosierung ist maßgebend: das Gewicht des Patienten, sein Alter und die allgemeine Kondition. Zugleich ist das verwendete Narkosemittel und der Operationsplan zu berücksichtigen.

Beim durchschnittlichen Individuum in guter Allgemeinverfassung werden für die Gesamtdosierung während der Operation auf 6·5 kg Körpergewicht 2·5 mg Tubarine gerechnet, bei Jugendlichen, bei alten Leuten und bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand nur 2 mg. Bei alten Leuten und schwachen Patienten, deren Stoffwechsel reduziert ist, braucht man im allgemeinen sehr wenig Curare, um einen ausreichenden Effekt zu erzielen; die Wirkung hält auch länger an, so daß die Gesamtdosis, die durch stufenweises Nachspritzen erreicht wird, oft viel niedriger gehalten werden kann, als dem Körpergewicht entsprechen würde.

Die Berücksichtigung des Zustandes des Patienten und des verwendeten Narkosemittels ergibt für gewöhnlich bei einer Narkose mit Lachgas für die erste Gruppe, die durchschnittlichen Patienten, eine Gesamtdosis von 30 mg Tubarine, für die zweite Gruppe, die Jugendlichen, Alten und Schwachen, 20 mg; bei der Narkose mit Cyclopropan für die erste Gruppe 15—20 mg, für die zweite bis 10 mg. Bei Aether muß Curare mit besonderer Vorsicht gebraucht werden, da Aether die Curarewirkung kumuliert. Geringer Curaregebrauch und Reduzierung der Aethergaben auf ein Drittel der üblichen Dosierung ist erforderlich. Bei der intravenösen Narkose mit Barbituraten beträgt die Gesamtdosis von Curare für die erste Gruppe 15—20 mg, für die zweite 8—10 mg. Eine Kombination der Narkosemittel muß bei der Dosierung des Curare entsprechende Berücksichtigung finden. Für die Tiefe der Narkose gilt die Regel, daß die leichteste Anästhesie, die möglich ist, beim Curarezusatz einzuhalten ist.

Wenn Curare als Hilfe zur Narkose gebraucht wird, muß dem Patienten Sauerstoff zugeführt und die Atmung durch den Narkotiseur mechanisch unterstützt werden. Wir unterscheiden eine „assistierte Atmung" und eine „völlige künstliche Beatmung" durch den Narkotiseur. Bei Bauchoperationen ist nur eine Erschlaffung der Bauchmuskeln erforderlich, die Interkostalmuskeln und das Zwerchfell sind nicht völlig ausgeschaltet, die Atembewegungen des Patienten gehen also, entsprechend der Curaredosierung, weiter, sind aber doch nicht ausgiebig genug. Hier wird die Atmung unterstützt, „assistiert". Mit einem Mayotubus oder einer ähnlichen „Luftbrücke" wird der Atmungsweg freigehalten, eine dichte, engschließende Maske gibt dem Narkotiseur die Möglichkeit, durch leichtes Drücken auf den angeschlossenen Beatmungsbalg die Inspiration zu ergänzen, während das Gasgemisch mit Sauerstoff in die Maske zuströmt. Bei intrathorakalen Operationen muß der Narkotiseur zum Druckausgleich und zur Beatmung die Lunge völlig „in der Hand haben". Die Atemmuskulatur ist durch Curare ausgeschaltet. An Stelle des Atmungsautomatismus ist der Narkotiseur gewissermaßen für den Gasaustausch in der Lunge des Patienten verantwortlich. Er wird den Sauerstoffzustrom im Verhältnis zum Narkosegas entsprechend regeln und für die Absorbierung der Kohlensäure sorgen durch Einschalten und Ueberprüfung eines Absorbers, durch welchen die Ausatmungsluft streicht, bevor sie rückgeatmet wird; denn nur im geschlossenen System ist es möglich, die Lunge völlig „in der Hand zu haben", so daß man die Atmung dirigieren kann. Hier genügt nicht mehr die dichte Maske, sondern ein Endotrachealtubus bringt das Gas und die Einwirkung des Narkotiseurs in die Lungen.

Technik der Curareapplikation:

Bei der folgenden Besprechung der Technik der Curareapplikation dient als Grundlage die Dosierung von „Tubarine" für den durchschnittlichen Patienten.

Dreiviertel Stunden vor Beginn der Narkose erfolgt die Prämedikation mit Morphium-Atropin, schon deshalb, um auf die Salivation einzuwirken. Die in die Vene eingestochene Nadel muß so angebracht werden, daß sie während der ganzen Operationsdauer liegen bleibt; durch Anschluß einer Tropfinfusion wird sie gangbar gehalten. So ist die Möglichkeit des Nachspritzens und der Verabfolgung des Antidots jederzeit gegeben, ohne den Operateur zu behindern (Bluttransfusionen erfolgen in die freigelegte Vene am inneren Fußknöchel).

Zunächst wird eine Testdosis von 5 mg Tubarine gespritzt. Dies erfolgt bei Bewußtsein des Patienten. Diese Dosis ergibt noch keine bedrückenden Sensationen. Die Beobachtungszeit von 2 Minuten muß strikt eingehalten werden. Sofort nach der Injektion überkommt den Patienten ein Müdigkeitsgefühl, die Augenlider werden schwer und sinken herab. Bei normaler Reaktion bleibt die Atmung völlig unbehindert. Tritt auf diese Testdosis allgemeine Curarisierung ein, können alle Maßnahmen noch rechtzeitig ergriffen werden. Bei normaler Reaktion wird nach 2 Minuten der Rest der Initialdosis, welche 15 mg im ganzen beträgt, nachgespritzt, und darnach werden sofort 0·5 g Penthotal gegeben, so daß der Patient die nun einsetzende Curarisierung nicht mehr wahrnimmt. Die Mittel sind nicht in der Spritze zu mischen. Die Unterstützung der Atmung durch die dichte Maske oder die für die folgende Operation vorgesehene Intubation wird nun vorgenommen. Der Sauerstoffstrom wird angeschlossen und die Unterstützung der Atmung vom Narkotiseur begonnen. Für kleinere Eingriffe, z. B. eine bronchoskopische oder ösophagoskopische Untersuchung, reicht die Dosierung von 15 mg aus, die Hauptwirkung hält 30 Minuten an. Nach Beendigung der Untersuchung wird die Curarewirkung durch Prostigmin aufgehoben. Der Narkotiseur erreicht die Verlängerung der Curarewirkung während einer längeren Operation durch weitere kleine Zugaben, die 5 mg in der Einzeldosis nicht überschreiten dürfen. Die Zugaben erfolgen jeweils nach Ablauf einer halben Stunde, wenn nicht besondere Manipulationen eine Verstärkung der Curarewirkung zu einem bestimmten Zeitpunkt verlangen. Bei intrathorakalen Operationen reicht die Wirkung der Anfangsdosis bis über die Rippenresektion. Vor Eröffnung des Pleuraraumes muß für gewöhnlich nachgespritzt werden, um die Lungen für den nötigen Druckausgleich völlig in der Hand zu haben und für die Aufspreizung des Thorax die ideale Erschlaffung zu schaffen. Treten während der Operation arhythmische Zwerchfellkontraktionen, die den Operateur stören können, auf, ist dies ein Zeichen für das Nachlassen der Curarewirkung und verlangt ein Nachspritzen. Ein weiterer Augenblick für ein Zusetzen von etwas Curare ist vor dem Spalten des Zwerchfelles gegeben. Arbeiten am Hilus, Ziehen am Oesophagus verlangen meist nicht Curarezusatz, sondern ein geringes Vertiefen der Narkose, soweit es ohne Beeinträchtigung des Sauerstoffverhältnisses möglich ist. Für das Zunähen des Zwerchfelles und das Schließen des Thorax wird kein Curare mehr nachgespritzt, da die Operation ihrem Ende zugeht und die Curarewirkung möglichst gleichzeitig ausklingen soll. Ein geringes Vertiefen der Narkose, z. B. mit einem kurzfristigen Zusatz von Cyclopropan oder etwas Aether tut hier den erforderlichen Dienst. Im allgemeinen wird eine Gesamtdosis von 30 mg ausreichen. Immer, wenn die Menge von 15 mg Tubarine gegeben oder überschritten wurde, soll am Ende der Operation Prostigmin gegeben werden, jedoch nicht vor der letzten Hautnaht, da bei Aufhören der Curarewirkung die Narkosetiefe sofort schwindet. Zu 5 mg Prostigmin, das intravenös gespritzt wird, wird 1 mg Atropin zugesetzt, um einem Bronchialspasmus auf Prostigmin vorzubeugen. Bis zur Wiedergewinnung der vollen automatischen Atmung und aller Schutzreflexe ist der Narkotiseur für seinen Patienten verantwortlich.

Das umfangreiche Literaturverzeichnis wurde wegen Platzmangel hier nicht abgedruckt und steht durch den Verfasser zur Verfügung.

Das St. Johann-Spital in Salzburg um die Wende des 19. Jahrhunderts

Einrichtungen und Persönlichkeiten

Von Primararzt a. D. Dr. **E. Hueber**

Warum trägst du deinen Namen nicht mehr, den du seit der Gründung um die Mitte des 17. Jahrhunderts mit Ehren und Würden getragen hast und damit deinen Stifter verewigen solltest? Daß die Nazi diesen Namen in ihrer Religionsfeindlichkeit wie so vieles andere, was mit hl. Gründern zu tun hatte, umprägten und ihm den pompöseren eines Landeskrankenhauses verliehen, wäre kein Grund zu dieser bleibenden Namensänderung. Wir Alten, die wir in deinen Mauern als Studenten die Anfangsgründe der Medizin in uns aufnahmen und später für viele Jahre in deine Dienste traten, wollen den für uns ehrwürdigen Namen beibehalten und damit auch dem Teil der Bevölkerung und der ehemaligen Patienten, die schon damals dessen Bedeutung und Wohltaten zu schätzen wußten und noch heute am Leben sind, die Erinnerung an jene Zeiten wachrufen.

Die folgenden Zeilen sind den geehrten Teilnehmern der österreichischen Aerztetagungen und jenen Kollegen zugedacht, welche die allwöchentlichen Demonstrationen und Vorträge in unserem Spitale frequentieren, sowie jenen, die als Schüler desselben aus ihm heraus in die Praxis getreten sind und ihr Interesse an dessen Entwicklung bewahrt haben; ein Interesse, das man voraussetzen darf, wenn man sieht, wie unser Krankenhaus sich innerhalb eines einzigen Aerztelebens aus sehr bescheidenen Verhältnissen zu einem umfangreichen Komplex entfaltet hat, während damals alle Disziplinen in einem einzigen Hause Platz finden mußten.

Von allen Aerzten, die damals in den 90er Jahren als Studenten und Aerzte am Spitale tätig waren, leben nur mehr zwei: Hofrat Dr. Baldi und der Schreiber dieser Zeilen; doch dürften noch genug Personen in Stadt und Land leben, denen folgende Erinnerungen und Personen noch geläufig sein werden. Auch die heute an dieser Anstalt tätigen Aerzte werden Interesse haben, zu sehen, wie das Spital um eine Aerztegeneration früher ausgesehen hat, und die Personen kennen zu lernen, die in leitender Stellung oder als Sekundarärzte tätig waren.

Die Stadt selbst war ja zur Zeit, als wir beide (B. u. H.) unsere medizinischen Studien begannen, also Anfang der 90er Jahre, noch klein, hatte zirka 25.000 Einwohner und trug den Charakter einer feinen, ruhigen und schönen Provinzstadt, die nicht nur durch ihre herrliche Lage das Lob eines Alexander von Humboldt herausforderte, sondern auch durch ihre unmittelbare Umgebung derart Gelegenheit zu Spaziergängen, Aufenthalt und Spiel im Freien bot, daß Alt und Jung der gesunden Leidenschaft des Spazierengehens unmittelbar außer dem engen Kern der Stadt in jenem Ausmaße frönen konnte, da dieselbe ringsum von Wiesen, Getreidefeldern, grünen Fluren mit Bäumen umgeben war. Zur Errichtung einer Fahrgelegenheit, etwa einer Stadtbahnlinie, bestand also kein Anlaß, und so genügte auch unser St. Johannspital in seinen Ausmaßen und Betrieben vollkommen den Ansprüchen der kleinen Provinzstadt.

In jener Zeit, als wir Medizinstudierende unsere Ferien im Spitale beruflich auszunützen suchten, also im Anfang der 90er Jahre, führte von dem Bogen, der auch die mittelalterlich anmutende, an Dr. Fausts Hexenküche erinnernde Apotheke des Hausapothekers Herrn v. Angermayer beherbergte, eine malerische Allee von uralten Bäumen bis nach Maxglan hinaus, deren Anblick durch die künstlerische Wiedergabe aus der Meisterhand Franz Hinterholzers festgehalten wurde, eines Malers, der die reizenden Bilder von Leopoldskron, Moosstraße, der Ufer längs der Salzach bis nach Plain, der Teiche vor Hellbrunn und an der Ueberfuhr in der Art des französischen Landschaftsmalers Gorot der Nachwelt erhielt. Schönheiten, die jetzt fast gänzlich alle vom Landschaftsbild Salzburgs verschwunden sind. Damals wurde das ganze Spital lediglich von dem alten Hauptgebäude zu beiden Seiten der Kirche gebildet. Der Eingang zu demselben und die Portiersloge (der alte „Michl", einäugig und stets dienstbeflissen!) lag neben dem Eingang zur Kirche. Dieser ursprüngliche Haupttrakt war damals von allen Seiten von grünen Wiesen umgeben, ein schmaler Weg nur führte die Schwestern über einen Steg zur anderen Seite der Gaswerkgasse zu ihrem Heim, dem Mutterhaus.

Dort, wo der Bogen die Gaswerkgasse überwölbt, lag das alte Irrenhaus. In jenem Pfeiler des Gebäudes, das an der Flußseite liegt und als Nachbar einen fleißigen Eisen- und Hufschmied hatte, waren die Zimmer für den Sekundararzt des Irrenhauses, das eine kurze erste Stufe in meiner medizinischen Laufbahn bildete, gelegen. Der Leiter dieses Irrenhauses, ein kleines, schneeweißes, putziges Männchen, das wie ein „Untersbergmanndl" aussah, Dr. Zillner, war nicht nur durch seine drollige Figur stadt-, sondern als Verfasser einer Geschichte von Land und Stadt Salz-

burg in ganz Altösterreich wohl bekannt; er ist auch durch die Benennung einer Straße in der Riedenburg dem Gedächtnis der heutigen Zeit erhalten geblieben.

Die anderwärts schon erfolgreiche Einsicht, daß Geisteskranke nicht als Gefängnisbewohner mit Zwangsjacke und Einzelarrest, sondern als Kranke aufzufassen sind, führte unter dem Nachfolger Zillners, des klinisch herangebildeten Neurologen und Psychiaters Prim. Dr. Schweighofer zum Bau der Landesheilanstalt, dessen Fortschritte wir beide täglich beim Spaziergang verfolgten und deren Eröffnung im Jahre 1898 stattfand.

Unmittelbar hinter der Kirche, im Hofe des Spitales, war im sogenannten „Stöckl" seit 1885 die Station für Infektionskranke untergebracht, und ich erinnere mich sehr gut, mit welch triumphierender Miene der Primar der chirurgischen Abteilung Dr. Franz Minnich das erste Fläschchen Diphtherieserum einem Kinde einspritzte.

Es gab damals noch keine Spitalsdirektion, sondern die Geschäfte wurden abwechselnd von den beiden Primarärzten geführt.

Im ersten Stock des Hauptgebäudes war während meiner Studienzeit die chirurgische Abteilung und im Seitengang die spätere dermatologische Abteilung untergebracht, während der „einzige" Operationsraum zur Zeit unserer Studien dort lag, wo jetzt die Vorräume des heutigen Operationssaales sich befinden. Dieses große Zimmer hatte verschiedenen Zwecken zu dienen, es war Garderobe für den Primar und die Gäste; an den Wänden standen die großen Schränke für die Operationsinstrumente, auf denselben aber auch die großen Spiritusflaschen zur Konservierung besonders interessanter exstirpierter Geschwülste oder Mißbildungen, sowie die großen Flaschen, die, mit Etiketten für die jeweiligen Wochentage versehen, die großen Schwämme zum Austupfen der Bauchhöhle beherbergten; ja sogar ein kleines Tischchen mit Aschenbecher und ein kleines Ledersofa und Waschgelegenheiten für die Aerzte vervollständigten diese mittelalterliche Garnitur des Operationszimmers.

Da die Chirurgie schon damals die augenfälligste und eindrucksvollste Disziplin für die Studenten und Landärzte war, hatte der Primar bei der Operation immer Gäste, doch erinnere ich mich nicht, bei denselben jemals einen Operationskittel gesehen zu haben. Die Landärzte gehörten jener, jetzt ausgestorbenen Kategorie von Aerzten an, welche die hiesige sogenannte „Chirurgenschule" besucht hatten und als „Bader" oder „Patrone der Chirurgie" ihre Praxis am Lande und in der Stadt betrieben. Baldi und ich kannten noch mehrere solche Figuren, so z. B. den im Ritzerbogen wohnenden Bader Mayer, einen würdigen Herrn mit Zylinder, langem Stocke und Gehrock, die Gebrüder Kalteis und als letzten den Arzt Gfrerer in der Franz-Josef-Straße. Damals im großen Oesterreich herrschte im Gegensatz zu heute am Lande Aerztemangel, und so kamen die Kollegen oft zum „Herrn Primar", wie der chirurgische Primar par excellence hieß, um zu sehen und zu lernen.

In diesem Zimmer wurde nun alles operiert; wir lebten ja im Zeitalter Listers — also in antiseptischen und nicht in aseptischen Begriffen —, und da wurde nun mit Karbolsäure nicht gespart. In alle Winkel und Buchten der Bauchhöhle wurde nach Entfernung der Geschwulst oder des vereiterten Blinddarmes fleißig Jodoformpulver eingeblasen, und doch erinnere ich mich nicht, jemals eine Jodvergiftung gesehen zu haben. Zu jener Zeit existierte ja noch keine Frauenabteilung, sondern die betreffenden Operationen fielen in die Sphäre des Chirurgen. Die Lehranstalt für Gynäkologie und Geburtshilfe, die sogenannte Hebammenschule, aus der sehr routinierte und beliebte Aerzte, wie Dr. Lauterbacher und Dr. Schuchter sen. hervorgingen, war im alten Mozarteum, wo heute eine Schulzahnklinik untergebracht ist, und stand unter der Leitung eines sehr guten Lehrers und eleganten Herrn, des Professors Dr. Kuhn, der stets in langem, schwarzen Gehrock und goldener Brille, glatt rasiert, eine würdevolle Aerztepersönlichkeit darstellte und auch der Hausarzt der sehr kinderreichen Familie des Großherzogs von Toskana war.

Die Chirurgie hatte ja damals aus Gründen der noch nicht geübten Asepsis einen für heutige Begriffe, namentlich für jene Kollegen, die den fast unbeschränkten Bereich der amerikanischen Chirurgen aus eigener Anschauung oder amerikanischer Journale kennen, relativ beschränkten Tätigkeitsbereich, war zum größten Teil Extremitäten oder Unfallchirurgie und getraute sich außer Exstirpationen von Bauchgeschwülsten, Kröpfen und Punktionen nicht an den Stamm und die inneren Organe desselben heran.

Trotzdem gab sie dem Chirurgen sehr oft Gelegenheit, die eigenen und jene interner Kollegen Diagnosen zu kontrollieren und gab ihm die Gelegenheit und Versuchung, neben der Chirurgie im Spital und außerhalb desselben interne Praxis zu betreiben. So war es auch damals der Fall; ein Verhältnis, das die Beziehungen der beiden Primarärzte manchmal sehr lebhaft und unerquicklich gestaltete, derart, daß mir mein Vorgesetzter, der Primar der medizinischen Abteilung oft sagte: wenn Sie in der Stadt vom „Primar" sprechen hören, ist es selbstverständlich immer der Chirurg. Diese Vormachtstellung hatte aber auch andere Gründe: Primar Minnich war nicht nur als Mensch ein sehr gütiger und jederzeit zur finanziellen Unterstützung seiner Patienten stets bereiter Helfer, sondern hatte als Arzt auch die magische und imponierende Fähigkeit einer absoluten Sicherheit in seiner Beurteilung und seiner Diagnose, selbst in Fällen, wo es nicht stimmte, so daß selbstverständlich die Bevölkerung zu ihm unbegrenztes Vertrauen hatte, was psychologisch auch heute mehr denn je von höchstem Wert für alle Fächer der Medizin ist. Dies empfanden nun auch seine Spitalspatienten, die instinktiv herausfanden, was Professor Nothnagel als grundlegend für das gute Verhältnis „Patient zum Arzte" bezeichnete, nämlich: nur ein guter Mensch kann ein guter Arzt sein.

Der zweite Stock diente und dient noch heute der internen Abteilung, die damals jedoch noch ein sehr unangenehmes Anhängsel tragen mußte, nämlich als Beobachtungsstation für zweifelhafte, unruhige Geisteskranke zu dienen. Diesem Zweck diente ein leeres, mit Oelfarbe glatt gestrichenes Zimmer im Parterre jenes Flügels des Haupthauses, der zur Apotheke sieht. Da beging ich einmal anläßlich einer Nachmittagsvisite die Unvorsichtigkeit, ohne meinen getreuen Diener Johann einzutreten und fand mich einem nackten Athleten gegenüber, der sich wütend auf mich stürzte und mich um ein Haar erwürgt hätte, wären nicht Wärter und Patienten aus dem nächsten Zimmer zu Hilfe gekommen.

Ein Laboratorium gab es damals noch nicht. Es kamen wohl auch nur Stuhl- und Harnuntersuchungen in Betracht, die wie im Allgemeinen Krankenhause in Wien auf großen Tischen in der Mitte des Krankensaales vorgenommen wurden. Selbst später, als Baldi und ich dort Sekundarärzte waren, bestand dasselbe aus einem Vorzimmer des Kanzleiraumes des Primars, enthielt jedoch schon Mikroskop, Mikrotom und Farbstoffe. Mein Chef war Primar Dr. Göttinger, ein langjähriger Schüler des berühmten Professors Bamberger in Wien, der also eine gründliche Schule damaliger bester Wiener Klinik (was die Anglo-Amerikaner Bed-side clinic manner nennen) hinter sich hatte, daher in interner Medizin dem chirurgischen Kollegen selbstverständlich weit überlegen war. Doch war er ein stets verdrossener, niemals herzlich-freundlicher Junggeselle, eine Charakteranlage, die ihn punkto Verhältnis zu Untergebenen, Kollegen und Patienten im Vergleich zu seinem chirurgischen Kollegen ins Hintertreffen brachte und häufige „häusliche" Kriege zur Folge hatte; rein ärztlich genommen, danke ich ihm die Schulung der Wiener internen Klinik, die ich ja auch schon früher bei Prof. Neusser kennen lernte.

Ein geradezu rührend vertrauens- und verehrungsvolles Verhältnis herrschte zwischen den langjährigen vier Oberschwestern Theodosia, Ida auf der internen, Magdalena und Albina auf der chirurgischen Abteilung zu ihren Chefs, die sie ja 20 bis 30 Jahre lang kannten und die mit manchmal feinem, instinktivem, diagnostischem Gefühl der ärztlichen Diagnose vorauseilten und den jungen Aerzten nicht nur als Beispiel für Aufopferung, Pflichtbewußtsein, für Geduld und Liebe zu den Patienten dienten. Ich kenne aus jahrzehntelanger Spitalserfahrung keine besseren Krankenpflegerinnen als unsere katholischen Schwestern.

Ein interessantes Kapitel, das in der damaligen Zeit der Einfachheit, Ruhe und Abwesenheit des Großbetriebes, die nicht nur im Spital, sondern auch in Stadt und Land herrschten, sich passend einfügt, bildete die Post-mortem-Abteilung des Spitals, also der Ort der Aufbewahrung der Leichen und der Sektionskontrolle der Krankheit und Diagnose der damaligen Zeit. Das Häuschen, das auf dem Grunde des damaligen, zu meiner Zeit nicht mehr belegten, Spitalsfriedhofes steht, dient heutzutage einer Tischlerwerkstätte als Heim. Man ging durch den langen Apothekergang übers Freie in dieses ebenerdige Häuschen und betrat den Raum, in dem die Toten aufgebahrt lagen, manchmal bis zu 10 oder 12 nebeneinander, die Hände gekreuzt und jede durch einen Draht mit der Hausklingel verbunden. Da geschah es einmal nachts, daß plötzlich diese Klingel läutete! Das Personal vermutete nichts anderes als das Erwachen eines Scheintoten. Niemand getraute sich hineinzugehen, bis sich endlich einige beherzte Wärter fanden, die nun konstatieren konnten, daß infolge Lösung der Totenstarre der Arm eines Verstorbenen heruntergerutscht war und so die Glocke in Bewegung gesetzt hatte.

Anstoßend an den Raum der Aufgebahrten gelangte man in den Sektionsraum, in dem ich nun auf dem einzigen Marmortische mit dem Sektionsdiener die Sektionen beider Abteilungen — es gab ja noch keine Prosektur — jahrelang durchführte und die bescheidene Mikroskopie im Vorzimmer des Chefs vornahm. Die Leichen wurden sodann durch eine direkt auf die Straße führende Türe von der Bestattung weggeführt.

In der zweiten Hälfte der 90er Jahre wurde nun als erster Neubau das jetzt der Verwaltung dienende Haus erbaut, das die

Augenklinik aufnahm, die unter der Leitung des Primars Gampp, eines ausgezeichneten, stets liebenswürdigen und wohlwollenden Arztes gestellt wurde. Vorher mußten alle Augenleidenden der Stadt in das Haus der Frau Dr. Kerschbaumer gehen, die ihre Privatklinik in der Schwarzstraße, im Hause, wo jetzt Prof. Domanig wohnt, hatte und überhaupt die einzige Augenärztin der Stadt war.

Als nächste Ausgestaltung des Spitales kam nun die Verlegung des alten Irrenhauses (in der Gaswerkgasse) nach Lehen in die Landesheilanstalt, wie schon erwähnt im Jahre 1898, deren Bau endlich eine neuzeitliche und würdige Behandlung der Geisteskranken verbürgte und unter der Leitung Primar Schweighofers großen Aufschwung nahm.

Im folgenden Jahre wurde auch das Gebäude der Frauenklinik erbaut und die Leitung dieser Abteilung dem Prof. Lumpe (Wien-Chrobak) unterstellt, so daß damit die einzelnen Disziplinen ihre eigenen Leiter und Institute erhielten.

Um die Wende des Jahrhunderts, im Jahre 1899, erstand dann auch das Kinderspital, dessen Ambulatorium sich in jenem kleinen Gebäude befand, welches das eigentliche Kinderspital zum Großteil dem Zuschauer verdeckt und das knapp am Spitalsgitter entlang zwischen alter Augenklinik und Irrenhaustrakt liegt. Das neue Kinderspital ist 4 bis 5mal größer als das erste Haus, das als Leiter den langjährigen Assistenten des Prof. Widerhofer, Wien, Primarius Hans Fiala, bekam, dessen freundliches Lebemanngesicht die Mütter und Kinder gleich beruhigte, dessen große langjährige Erfahrung und gutmütiges Benehmen ihn zu einem der bekanntesten Aerzte in Stadt und Land machte. Mein Freund hatte außer seinem glücklichen Temperament und seiner strotzenden Gesundheit das Glück, im hohen Alter einen plötzlichen Tod zu erleiden, als bei einem Orkan in der Nähe des Theaters ein alter fallender Kastanienbaum den Gesunden zu Boden streckte.

Ich hatte die Geschichte des medizinischen Unterrichtes in Salzburg vom allerersten Anfang bis zum Ende (erste Hälfte des 19. Jahrhunderts anläßlich des 60. Geburtsfestes des früheren Aerztlichen Vereines, dessen Vorstand ich zwei Dezennien lang war, in einem Manuskript zusammengefaßt, das mir leider beim Bombardement meiner Wohnung verloren ging.

Diese Skizze soll also ein späteres, selbst erlebtes Kapitel der Geschichte des St. Johann-Spitales darstellen, dessen weitere Ausgestaltung den älteren Kollegen der heutigen Generation besser bekannt ist als mir selbst, so daß ich mit der „Historie" des ersten Jahrzehntes des 20. Jahrhunderts diese Zeilen beschließe.

Buchbesprechungen

Odier, J.: Die Messung der extrazellulären Flüssigkeitsmenge des Menschen mittels der Natrium-Rhodanat-Probe. (La mesure du volume du Liquide extracellulaire chez l'homme au moyen de l'épreuve au Sylfocyanure de Sodium.) 56 S. Basel: B. Schwabe & Cie. 1948. sfr. 5·—.

In kurzer Form wird hier dem Leser zunächst ein Ueberblick über das Wasser im Körper in seinen beiden großen Anteilen, dem intrazellulären und dem extrazellulären, gegeben. Das Gleichgewicht, der osmotische Druck wird durch die andersartigen Permeabilitätsverhältnisse an Gefäß und Zellwand in jedem Anteil durch andere Ionen und Eiweißkörper aufrechterhalten. Auf diesen Permeabilitätsunterschied baut sich die Messung der extrazellulären Flüssigkeit mit Natriumrhodanat auf. Es wird die Methode einschließlich ihrer Fehlerquellen genau besprochen. Dann folgen hochinteressante, mit dieser Methode erzielte Ergebnisse bei kardialem und renalem Oedem, wobei der Therapieerfolg durch die Abnahme der Flüssigkeitsmenge sichtbar wird. Bedeutungsvoll sind die Resultate bei Nebenniereninsuffizienz und diabetischem Koma, die zu beweisen scheinen, daß hier die Verschiebung zwischen extra- und intrazellulärem Wasser einen wesentlichen Anteil an der Exzikation hat. Die Broschüre führt somit in Fragen von eminenter Bedeutung. Die kleine Anzahl der untersuchten Personen erlaubt keine bindenden Schlüsse, regt aber zu weiterer experimenteller Arbeit mit der dargestellten Methode an.

E. Ortner

Patzelt, V.: Anleitung zu mikroskopischen Untersuchungen. VII, 48 S. Wien: Urban & Schwarzenberg. 1948. S 12·—.

In gedrängter Kürze gelingt es dem Verfasser, für alle Studenten, die mit einem Mikroskop in Medizin und Biologie umzugehen haben, eine längst fehlende Anleitung zu geben über das Mikroskop und alle seine modernen instrumentellen Spezialisierungen.

Die zweite, kleinere Hälfte des Heftchens führt in die mikroskopische Präparatetechnik ein und behandelt Fixierung, Einbettung, Schneiden und Färbung; aber auch Gewebezüchtung, Zupfpräparate, Blutausstrichpräparate u. ä. werden in ihrer Entstehung nach Art einer prägnanten Arbeitsanleitung vorgeführt vom Frischpräparat bis zum Dauerpräparat.

Es ist dem Verfasser sehr zu danken, daß er die technische Tradition der Wiener Histologen v. Ebner und Schaffer an den Studenten heranführt und an Beispielen der Organhistologie erläutert.

Die Anleitung stellt für den Medizinstudenten eine willkommene Ergänzung des Histologie-Lehrbuches desselben Verfassers dar, auf das sich die Abbildungshinweise ausdrücklich beziehen. Es spräche manches dafür, diese Anleitung dem Lehrbuch Patzelts anzufügen; das könnte den Preis des Lehrbuches nicht wesentlich beeinflussen, während jetzt, im Vergleich zum Lehrbuch, die Anleitung zu teuer scheint. Stöhr-Moellendorff und andere histologische Lehrbuchautoren sind erfolgreich denselben Weg gegangen. Das Lehrbuch exemplifiziert dann in einem Band die mikroskopische Technik und diese wieder gibt Aufschluß über den Weg zum histologischen Präparat der Abbildungen.

Auch als selbständiges Heftchen sei die Anleitung besonders den Kursteilnehmern und Rigorosanten empfohlen.

G. Sauser

Berghoff, E.: Festschrift zum 80. Geburtstag Max Neuburgers. (Bd. II der Wiener Beiträge zur Geschichte der Medizin, herausg. von E. Berghoff.) Mit 91 internationalen medikohistorischen Beiträgen. XV, 491 S. und vielen Abb. Wien: W. Maudrich. 1948. Geb. S 100·—.

Schon 1938 hatte Berghoff geplant, eine Festschrift zum 70. Geburtstag Neuburgers erscheinen zu lassen und sich bereits die Mitarbeit zahlreicher Autoren aus aller Welt gesichert. Die politischen Verhältnisse haben damals die Verwirklichung verhindert. Um so verdienstvoller sind daher Eifer und Mühe Berghoffs und seines Verlegers, daß es ihnen gelang, den alten Plan nun zehn Jahre später zur Tat werden zu lassen.

Auch zum 60. Geburtstag seines Lehrers hatte Berghoff eine Festschrift herausgegeben, die sich als eine wahre Fundgrube für die Medikohistoriker erwies. Der vorliegende Band übertrifft den ersten noch bei weitem an Umfang — 91 Autoren haben sich an ihm beteiligt. Diese große Zahl macht es unmöglich, einzelne Beiträge besonders hervorzuheben. Es sei nur gesagt, daß die meisten sich nicht allein an die Geschichtsschreiber der Medizin wenden, sondern allgemeinstes Interesse beanspruchen dürfen.

L. Schönbauer

Breitner, B.: Das Genie des Lehrens, Paul Clairmont. 2. Aufl. Mit 3 Abb. 69 S. Innsbruck: Inn-Verlag. 1948. S 7·20.

Der Dichter Burghard Breitner erzählt in diesem, von fanatischem Bekenntnis zur Schule Billroth erfülltem Buch, von den Männern, die das Erbe Billroths verwaltet, vermehrt, vollendet, und die Fackel, die ihnen der Meister überließ, weitergetragen haben. Er singt das stolze Lied einer verklungenen Zeit. Er erzählt vor allem aber von Paul Clairmont, dessen Gestalt als einmaliges Phänomen in der Formung des klinischen Unterrichtes anschaulich vor uns ersteht und an dem sich das leider so seltene Genie des Lehrens in kaum zu überbietender Vollkommenheit erfüllte. Wer das große Glück hatte, Paul Clairmont zu kennen, wem es vergönnt war, ihn als klinischen Lehrer zu hören, der wird nichts Ueberschwengliches an Breitners Worten finden. Mit einem schönen Nachwort — ursprünglich wohl als Vorwort gedacht —, in dem der Schweizer Otto Schürch als Schüler Clairmonts die Verdienste der Schule Billroths und seines Lehrers kurz würdigt, schließt das mit glühendem Herzen geschriebene, der medizinischen Jugend der Schweiz und Oesterreichs gewidmete Buch.

H. Kunz

Deutsch-Renner, H.: Ernährungsgebräuche, Ursprung und Wandel. VIII, 284 S. Wien: Springer-Verlag. 1947. S 44·—, geb. S 48·—; sfr. 20·—, geb. sfr. 22·—.

Vorliegendes Buch stellt einen Versuch dar, dem Ursprung der Ernährungsgebräuche in verschiedenen Gegenden und Ländern nachzugehen und ihre Bedeutung zu erklären, wobei vor allem Erkenntnisse der Sinnesphysiologie herangezogen werden. In zahlreichen kurzen Kapiteln wird eine überraschende bunte Fülle von Tatsachen gebracht, die zum Teil noch unerklärbar sind, die aber zeigen, aus wievielen Komponenten die Beurteilung der zugeführten Nahrung sich zusammensetzt; mit der Geschmacks- und Geruchsempfindung verbinden sich maßgeblich eine Reihe weiterer Sinnesempfindungen, wie die Tastempfindung, die u. a. über Form und Gefüge Auskunft gibt, die Temperatur- und Schmerzempfindung, ja sogar die Gehör- und Gesichtsempfindung. Außer durch sinnes-

physiologische Faktoren werden die verschiedenartigen Ernährungsgebräuche durch psychologische, historische und andere zum Teil recht seltsame Einflüsse bestimmt; daneben spielen auch Erziehung und Gewöhnung, Mode und zeitgebundene hygienische Anschauungen eine Rolle. Diese zusätzlichen Faktoren können überwiegen, so daß von ihnen auch die Bewertung der von den Sinnesorganen gelieferten Eindrücke abhängt. Mit besonderer Eindringlichkeit wird auf den Einfluß der physiologischen Ermüdung hingewiesen, deren Ausschaltung durch eine zweckentsprechende Speisenfolge oder den Brotgenuß zwischen den Gerichten u. a. bewirkt wird. Das Buch wirkt fesselnd durch die Fülle der gebrachten Tatsachen und durch die Art der Darstellung. Es mag vielleicht mit einzelnen Darlegungen Widerspruch erwecken, wird aber sicherlich jedem Leser eine Menge neuer Erkenntnisse bringen.

C. Schwarz-Wendl

Therapie und Praxis. Kompendium der universellen Therapie des praktischen Arztes. In zwei Bänden. Herausgegeben von Prim. Dr. Johannes Kretz, Wien. Wien: Urban & Schwarzenberg. 1948.

Band I, Lief. 1 (S. 1—192): Augenkrankheiten-Chirurgie. S 35·—, sfr. 15·—.

Band I, Lief. 2 (S. 193—384): Chirurgie (Schilddrüsen-Neurochirurgie). Mit 2 Abb. S 35·—.

Band I, Lief. 3 (S. 385—576): Chirurgie (Neurochirurgie-Kieferchirurgie), Orthodontie. Mit 8 Abb. i. Text. S 35·—.

Band I, Lief. 4 (S. 577—730): Innere Medizin (Herz- und Gefäßerkrankungen, Therapie der Blutkrankheiten). S 35·—, sfr. 15·—.

Von dem in Teillieferungen erscheinenden Werk „Therapie und Praxis" ist bisnun der erste Band fertiggestellt. Soviel bereits aus diesem zu ersehen, ist dieses Werk in diagnostischen Bemerkungen kurz gefaßt, repetitoriumähnlich, in der Therapie ausführlich, die neuesten Errungenschaften (Sulfonamide, Penicillin, Streptomycin) berücksichtigend.

Die nach Fachgebieten gesonderten Abschnitte werden teils in alphabetischer Weise, teils in freier monographischer Form behandelt. So berichtet Prim. Th. Birnbacher über die Therapie der Augenkrankheiten (besonders nennenswert die Winke in der Beratung wegen Schielen). Min.-Rat Dr. Khaum spricht über Berufskrankheiten. Diese Arbeit ist in hygienischer Richtung wie auch in Technik der Prophylaxe sehr lehrreich. Sie bringt vieles, das in Lehrbüchern und Klein-Nachschlagewerken nicht zu finden ist, in übersichtlicher Form. Das große Kapitel „Chirurgische Fachgebiete" ist auf breiter Basis aufgebaut. Prim. E. Rappert schreibt über allgemeine Chirurgie in flüssiger, angenehm zu lesender, leichtfaßlicher Weise und gibt im Abschnitt Kleinchirurgie vorzügliche technische Winke für Eingriffe, die auch der praktische Arzt in der Ordination ausführen kann. Vom selben Autor erscheint die „Chirurgie der Extremitäten". Die Osteomyelitis mit der Penicillinbehandlung, die einzelnen Tumoren, die metastatischen Knochenprozesse werden ebenso eingehend besprochen wie die Gefäßerkrankungen der Extremitäten. Dr. A. Merten bringt in ausführlicher Art eine Uebersicht der Therapie auf dem Gebiet der Nasen-, Hals- und Munderkrankungen. Nach kurzgefaßten diagnostischen Darlegungen die therapeutische Technik und eine Fülle vorzüglicher Rezepte. Ueber Störungen der Stimme und Sprache schreibt Dozent G. E. Arnold, unter besonderer Berücksichtigung der Neurologie auf diesem Gebiet. Prof. B. Breitners meisterhafte Monographie über die Schilddrüse ist ungemein anregend. Er bezeichnet die Therapie des Kropfes in allen seinen Spielformen als ein morphologisch-funktionelles Problem. In bester Einfühlung für die richtige Begrenzung des Wirkungsbereiches des praktischen Arztes gibt Prof. H. Kunz im Kapitel über die chirurgischen Erkrankungen des Thorax eine übersichtliche Darstellung dieses schwierigen Themas, von den Erkrankungen der Brustwand beginnend, Brustdrüse, Rippenfell, Lungenerkrankungen, Mediastinaltumoren, Verletzungen des Herzens, die Herzchirurgie, die Krankheiten der Speiseröhre berücksichtigend. Prof. P. Huber bespricht die chirurgische Therapie der Erkrankungen des Magens und Duodenums, der Erkrankungen des Peritoneum und der Bauchwand. Es ist dies gerade in Diagnose, Differentialdiagnose und besonders in Indikation ein so schwieriges Kapitel, daß die Darstellung und die aus derselben sich logisch ableitenden Ratschläge des Autors dem praktischen Arzt wiewohl auch dem Facharzt Richtlinie sein können. Prof. R. Oppolzer berichtet über die chirurgische Behandlung des Dünndarms, des Dickdarms, der Leber, der Gallenwege und des Pankreas. Diese Darstellung ist gekennzeichnet durch eine Fülle von einfachen diagnostischen Winken, durch eine besonders klare Diktion der Indikation zum Eingriff durch den Facharzt und unterscheidet hinsichtlich des jugendlichen oder alten Organismus. Auch die Ileusfrage ist in dieser Arbeit in plastischer Art behandelt. Mit Rücksicht auf die Wichtigkeit dieses Themas wurde demselben eine weitere Ausführung durch Prim. Doz. A. Plenk gewidmet, in der schlagwortartig nahezu nach Stundeneinteilung die ärztliche Behandlung festgelegt ist. Prof. R. Uebelhör bringt in alphabetischer Anordnung eine lehrbuchartige Zusammenstellung der Urologie unter Berücksichtigung der allerletzten technischen und chemischen Errungenschaften. Besonders beachtenswert für den Praktiker der Absatz: „Einige häufige Fehler der Diagnose und Behandlung." Der Aufsatz „Neurochirurgie" von D. W. Krüger beinhaltet Verletzungen und raumbeengende Prozesse des Gehirns, des Rückenmarks, die Chirurgie des peripheren Nervensystems sowie die des autonomen Nervensystems. Die Darstellung des Kapitels Ohrenheilkunde durch Prof. E. Urbantschitsch hat die Art eines kurzgefaßten, in der Praxis vorzüglich verwendbaren Lehrbuches. Die im praktischen Leben einen so weiten Raum einnehmende Beratung über Deformitäten von Hüfte, Knie, Fuß, Wirbelsäule, Hinken findet im Kapitel Orthopädie durch Prof. Ph. Erlacher eine lehrreiche Darstellung. Es wird das Wissenswerte über die rechtzeitige Einleitung der fachärztlichen orthopädischen Behandlung, die ständige Ueberwachung und Ermahnung zu wiederholter Röntgenkontrolle ausgeführt. Der Berufenste auf dem Gebiet der Unfallchirurgie, Prof. L. Böhler, behandelt dieses Kapitel in ausführlicher Weise. Die persönliche Note des Autors, Präzision, alles beinhaltende Kürze, kennzeichnet diese Arbeit. Die Behandlung der Elektrizitätsunfälle bespricht Prof. P. Huber. Es wird unterschieden zwischen den deutlich sinnfälligen anatomischen Schäden einerseits und den funktionellen Schäden des Gefäß- und Nervensystems anderseits. Erste Hilfeleistung und Nachbehandlung sind geschildert. Die Chirurgie des Kindesalters, eine kurzgefaßte Darstellung von Doz. G. Salzer. Leitende Gesichtspunkte: die besondere Berücksichtigung der Mißbildungen, die prinzipiellen Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kind in bezug auf Diagnose, Indikation, Therapie und Prognose (beim kindlichen Organismus rascherer Ablauf aller physiologischen und pathologischen Vorgänge, raschere Regenerationsfähigkeit). Die „Kieferchirurgie" von Prof. H. Pichler beinhaltet die Krankheiten der Mundschleimhaut, des Kiefers, die Hemmungsmißbildungen, die große Bedeutung dieser Leiden für den Gesamtorganismus und die Behandlung derselben. Doz. A. M. Schwarz schreibt über Orthodontie bzw. Kieferorthopädie. Aufgabenbereich: Behebung falscher Zahnstellung einerseits, falscher Bißlagen anderseits, in diesem Sinn Ueberwachung des wachsenden Kiefers schon vom Säuglingsalter beginnend. Prim. W. Demuth bringt einen knappen Querschnitt durch einige der wichtigsten Kapitel der Zahnheilkunde unter besonderer Betonung des für den praktischen Arzt Wissenswerten: eine fruchtbare Wechselwirkung zwischen dem praktischen Arzt und dem Zahnarzt. Die „Geburtshilfe" von Prof. T. Antoine bringt das Normale wie das Pathologische in Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett, die Pathologie des Neugeborenen, die geburtshilflichen Operationen. In dem Kapitel „Gynäkologie" bietet Prof. H. Heidler eine Uebersicht des gegenwärtigen Standes der gynäkologischen Therapie. Besondere Berücksichtigung findet die Hormonbehandlung als ätiotrope Therapie. Haut- und Geschlechtskrankheiten von Prof. A. Wiedmann: Alphabetische Anordnung, präzise klinische Beschreibung und Charakteristik, besonders ausführliche Therapie des dem praktischen Arzt Möglichen, Ergänzung der klinischen Diagnose durch die modernen Methoden des Laboratoriums, Spirochätennachweis, Seroreaktionen usw.; Therapie mit Penicillin, Sulfonamiden, Quecksilber, Wismuth, Neosalvarsan, Jod wird eingehend besprochen.

Dieser kurz skizzierte erste Band des Werkes „Therapie und Praxis" beinhaltet lehrbuchartig gefaßte Darstellungen, Monographien und Aufsätze von hervorragenden Fachmännern der österreichischen medizinischen Schule, aus der Praxis — für die Praxis. Das vorliegende Werk ist gerade deshalb dem praktischen Arzt ein willkommener Helfer, da es ihm genau sagt, wieweit er selbständig helfen kann und wo die Anlehnung an Facharzt oder Spital beginnt. Die praktische Anwendung der neuesten Heilmittel (Penicillin, Sulfonamide, Streptomycin) wird verwertet. Es ist zu erwarten, daß auch der zweite Band das hohe Niveau des ersten Bandes wahren und daher dieses „Kompendium der universellen Therapie des praktischen Arztes" eine warme Aufnahme bei Fachärzten, praktischen Aerzten und Studenten finden wird.

F. Magyar

Heft 37 der „Wiener klinischen Wochenschrift" erscheint am 16. September 1949.

Verantwortlicher Schriftleiter: Prof. Dr. Leopold Arzt, Wien IX, Alserstraße 4 (Klinik Arzt). — Eigentümer, Herausgeber und Verleger: Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5. — Manzsche Buchdruckerei, Wien IX, Lustkandlgasse 52.

WIENER KLINISCHE WOCHENSCHRIFT

Für die Schriftleitung bestimmte Zuschriften und Manuskripte sind **nicht an eine persönliche Anschrift** zu richten, sondern an die

Schriftleitung der „Wiener klinischen Wochenschrift“
Wien IX, Alserstraße 4, Klinik Arzt,

alle für die Schriftleitung bestimmten Besprechungsexemplare und Zeitschriften **dagegen** an den

Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5.

Manuskripteinsendungen, die unverlangt eingesandt werden, ist Rückporto **nebst** Einschreibegebühr beizufügen.

Nachdruck: Der Verlag behält sich das ausschließliche Recht der Vervielfältigung und Verbreitung der in dieser Zeitschrift zum Abdruck gelangenden Beiträge sowie ihrer Verwendung für fremdsprachige Ausgaben vor.

Sonderabdrucke: Den Verfassern von Originalbeiträgen werden auf Wunsch bis zu 50 Exemplare ihrer Arbeit kostenfrei zur Verfügung gestellt.

Anzeigen- und Beilagenaufträge werden vom Verlag entgegengenommen. Über die jeweils geltenden Tarife erteilt der Verlag Auskunft. Annahmeschluß für Anzeigen: 10 Tage vor Erscheinen der betreffenden Nummer. Alle Mitteilungen, Anschriftenänderungen, Geldsendungen usw. sind an die Adresse des Verlages zu richten.

Erscheinungsweise: Am Freitag einer jeden Woche.

Bezugsbedingungen: Die Wiener klinische Wochenschrift kann durch alle Buchhandlungen bestellt werden. Der **Bezugspreis** der Zeitschrift beträgt vierteljährlich bis auf weiteres S 36·—, sfr. 16·—, $ 4·—; hiezu treten die Gebühren für den Postversand. Einzelhefte können nur, sowelt genügend Vorrat vorhanden ist, abgegeben werden. Abonnements, deren Abbestellung nicht spätestens 14 Tage vor Ablauf des Vierteljahres erfolgt, gelten als erneuert.

Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5

Fernsprecher: U 26-5-60 Telegrammadresse: **Springerbuch**



Printed in Austria